

# Utjecaj profilaktičke terapije migrene na pojavnost aure u bolesnika s migrenom s aurom i na njihovu kvalitetu života

---

**Kalazić, Astrid**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:152:329396>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*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**

**Astrid Kalazić**

**UTJECAJ PROFILAKTIČKE TERAPIJE**  
**MIGRENE NA POJAVNOST AURE U**  
**BOLESNIKA S MIGRENOM S AUROM I**  
**NA NJIHOVU KVALITETU ŽIVOTA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Astrid Kalazić**

**UTJECAJ PROFILAKTIČKE TERAPIJE**  
**MIGRENE NA POJAVNOST AURE U**  
**BOLESNIKA S MIGRENOM S AUROM I**  
**NA NJIHOVU KVALITETU ŽIVOTA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2024.**

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 39 listova, 14 tablica i 3 priloga.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se svom mentoru, prof. prim. dr. sc. Davoru Jančuljaku, dr. med., na stručnom vodstvu, izdvojenom vremenu, pomoći i znanju prenesenom tijekom pisanja ovog rada.*

*Nadalje, zahvaljujem se Zvonimiru Popoviću, dr. med. na povezivanju s pacijentima koji su sudjelovali u ovom istraživanju.*

*Zahvaljujem i svim ispitanicima koji su izdvojili svoje vrijeme za popunjavanje anketnih upitnika neophodnih za nastanak ovog rada.*

*Na kraju se želim zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog studiranja.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Obilježja migrene.....	1
1.2. Obilježja migrene s aurom.....	1
1.3. Epidemiologija.....	1
1.4. Patofiziologija.....	1
1.5. Klinička slika .....	3
1.6. Postavljanje dijagnoze .....	3
1.7. Terapija akutnog migrenskog napadaja .....	4
1.8. Profilaktička terapija.....	5
1.8.1. Nespecifična profilaktička terapija.....	5
1.8.2. Specifična profilaktička terapija.....	6
1.9. Propisivanje profilaktičke terapije .....	7
1.10. Kvaliteta života osoba koje boluju od migrene s aurom .....	7
2. CILJ.....	9
3. ISPITANICI I METODE .....	10
3.1. Ustroj studije.....	10
3.2. Ispitanici.....	10
3.3. Metode .....	10
3.4. Statističke metode .....	12
4. REZULTATI.....	13
5. RASPRAVA .....	26
6. ZAKLJUČAK .....	31
7. SAŽETAK.....	32
8. SUMMARY .....	33
9. LITERATURA.....	34
10. ŽIVOTOPIS .....	38
11. PRILOZI.....	39

## **1. UVOD**

### **1.1. Obilježja migrene**

Migrena je primarna funkcionalna glavobolja karakterizirana periodičnim napadajima boli umjerenog do jakog intenziteta. Bol je najčešće jednostrana i pulsirajućeg karaktera. Osim glavobolje, moguće je i pojavljivanje različitih popratnih simptoma poput mučnine, povraćanja i osjetljivosti na svjetlo i zvukove. Epidemiološki podatci upućuju na visoku učestalost migrene, s prevalencijom od čak 14 % u općoj populaciji. U klasifikaciju migrene uključene su tri različite vrste migrene: migrena bez aure, migrena s aurom i kronična migrena (1). Jedan napadaj migrene obično traje između 4 i 72 sata, i sastoji se od 4 faze: premonitorne ili prodromalne faze, faze aure (ako pacijent ima migrenu s aurom), faze glavobolje i postdromalne faze (2). Kod velikog broja pacijenata migrenski napadaj može biti izazvan različitim okidačima, od kojih su najčešći stres, vremenske promjene, nedostatak sna, alkohol, menstrualni ciklus i intenzivni mirisi (3).

### **1.2. Obilježja migrene s aurom**

Kod pacijenata s migrenom s aurom, prije glavobolje nastupa faza aure. Simptomi aure obično traju do 60 minuta i potpuno su reverzibilni. Najčešće su vidne aure, ali aure mogu biti i slušne, motorne, jezične, somatosenzorne, retinalne i aure moždanog debla (2, 4). Podtipovi migrene s aurom su migrena s tipičnom aurom (koja se dijeli na tipičnu auru s glavoboljom i tipičnu auru bez glavobolje), migrena s aurom moždanog debla, hemiplegična migrena (koja se dijeli na obiteljsku i sporadičnu hemiplegičnu migrenu) i retinalna migrena (1).

### **1.3. Epidemiologija**

Migrenu s aurom u prosjeku ima između 20 % i 30 % pacijenata (5). Dio pacijenata nema auru prije svakog napadaja migrene i takvi bi pacijenti, osim dijagnoze migrene s aurom, trebali imati i dijagnozu migrene bez aure (6).

### **1.4. Patofiziologija**

Patofiziologija migrene još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali trenutno postoje dvije teorije: vaskularna i neuronalna. Vaskularna se teorija temelji na pretpostavci da je glavni uzrok migrenske boli abnormalna vazodilatacija moždanih krvnih žila. Prema vaskularnoj teoriji, prije vazodilatacije dolazi do perioda vazokonstrikcije, što posljedično uzrokuje prolaznu ishemiju korteksa i nastanak simptoma aure. Nastupom vazodilatacije dolazi do podraživanja perivaskularnih nociceptivnih trigeminalnih ogranaka, nakon čega se bolni impuls prenosi na trigeminocervikalni kompleks. Iako vaskularna teorija može objasniti mehanizam nastajanja

boli u određenim situacijama, ovakvo objašnjenje nije dovoljno za objašnjavanje glavobolje u migreni, koja nije izazvana vanjskim čimbenicima koji bi prouzročili vazodilataciju, zbog čega je ova teorija danas uglavnom napuštena. Novija istraživanja pokazala su da je vjerojatnije objašnjenje patofiziologije migrene u složenim procesima u perifernom i središnjem živčanom sustavu koji uključuju različite živčane strukture. U migrenskom se napadaju aktiviraju trigeminovaskularni kompleks i dijelovi moždanog debla i velikog mozga. Dio istraživanja pokazao je da je migrenska glavobolja posljedica povećane moždane ekscitabilnosti. Prodromalna faza migrenskog napadaja javlja se do 72 sata prije nastupa glavobolje. Prodromalna faza očituje simptomima kao što su ukočenost u vratu, zijevanje, promjene raspoloženja, razdražljivost, umor, fonofobija, fotofobija, glad ili žeđ. Različita istraživanja zabilježila su povećan regionalni krvni protok i pojačanu aktivnost hipotalamusa u prodromalnoj fazi. Nakon prodromalne faze, nastupa faza aure. Moguće je da se u neuropatofiziologiji aure javlja prolazni val kortikalne šireće depolarizacije neurona, poznat i kao šireća kortikalna depresija, koji dovodi do nastajanja kortikalne hipoperfuzije. Faza glavobolje u migrenskom napadaju u korelaciji je s aktivnošću trigeminovaskularnog sustava, koji inicira bolne signale od moždanih ovojnica prema mozgu. Trigeminovaskularni sustav čine ogranci trigeminalnog živca koji osjetno inerviraju meningealne arterije i arteriole u moždanim ovojnicama. Na aksonskim trigeminalnim završetcima nastaje periferna senzitivacija u neurogenoj upali posredovanjem različitih vazoaktivnih neuropeptida. Na bolne podražaje peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), neurokinin A, supstancija P, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i hipofizni adenilat ciklazno aktivirajući peptid (eng. PACAP, *pituitary adenylate cyclase-activating peptide*) stimuliraju vazodilataciju krvnih žila dure i pije mater. Centralni nastavci trigeminalnih neurona završavaju na trigeminocervikalnu kompleksu i dovode do njegove aktivacije. Aktivacija trigeminocervikalnog kompleksa posljedično dovodi do centralne senzitivacije struktura u velikom mozgu, talamusa, hipotalamusa i jezgara moždanog debla, što pospješuje nastanak osjeta boli, a vjerojatno i ostalih tipičnih simptoma migrenskog napadaja poput mučnine i osjetljivosti na zvuk i svjetlo (7). Postdromalna faza zadnja je faza napadaja migrene, i ona započinje popuštanjem boli. U ovoj fazi dio pacijenata može imati prolazne glavobolje uzrokovane naglim pomicanjem glave, osjetljivost mišića glave i vrata, crvenilo konjunktiva, povišen ili snižen tlak i ubrzane ili usporene otkucaje srca (4). Kako je ova faza migrenskog napadaja najmanje istraživana, nema saznanja o točnoj patofiziološkoj podlozi, ali kao potencijalno objašnjenje navodi se trajna aktivacija međumozga i moždanog debla (8).



### 1.5. Klinička slika

Kod pacijenata s migrenom s aurom, faza aure prehodi fazi glavobolje. Kod dijela pacijenata može doći i do preklapanja ovih faza (4). Većina pacijenata doživljava vidnu auru, dok se aura manjeg dijela pacijenata manifestira kao slušna, somatosenzorna, jezična ili motorna. Najrjeđe su aure moždanog debla i retinalne aure (2, 4). Simptome aure možemo podijeliti na pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi uključuju pojavljivanje bljeskova u vidnom polju, tinitus, trnce i trzajne pokrete, a negativni gubitak vida, gubitak sluha, gubitak osjeta i nemogućnost pokretanja određenih dijelova tijela. Vidne aure najčešće započinju kao manje područje gubitka vida ili pojavljivanjem scintilirajućih skotoma. Nakon toga se poremećaj vida širi dok ne zahvati četvrtinu ili polovinu vidnog polja. Somatosenzorne aure mogu se pojaviti same, ili uz vidnu auru. Tipična somatosenzorna aura manifestira se kao trnci koji se pojavljuju na jednom od udova ili na polovici lica, a kod dijela pacijenata i na polovici jezika. Motorna i jezična aura pojavljuju se rijetko, i pacijenti obično doživljavaju poteškoće s pronalaskom riječi, otežan govor ili slabost polovice tijela ili lica. Dio pacijenata tijekom aure može imati preosjetljivost i pojavu bolnosti na nebolne podražaje (4). Faza glavobolje karakterizirana je unilateralnom pulsirajućom boli koja je obično umjereno jakog do jakog intenziteta. Intenzitet glavobolje može imati eksplozivan početak ili se pogoršavati prolaskom vremena. Glavobolja se obično pogoršava pokretanjem glave, a pacijentima u fazi glavobolje smetaju svjetlost, zvukovi i intenzivni mirisi. Uz to, glavobolju često prati mučnina, povraćanje i preosjetljivost lica na dodire (2).

### 1.6. Postavljanje dijagnoze

Dijagnoza migrene s aurom postavlja se ako je osoba doživjela najmanje 2 napadaja migrene koji ispunjavaju kriterije 1 i 2:

1. Jedan ili više potpuno reverzibilnih simptoma aure: vidni, senzorni, govorni, motorni, retinalni ili simptomi aure moždanog debla
2. Najmanje tri karakteristike:
  - a. Najmanje jedan simptom aure trajao je  $\geq 5$  minuta
  - b. Dva ili više simptoma aure pojavili su se jedan za drugim
  - c. Svaki simptom aure trajao je između 5 i 60 minuta
  - d. Najmanje jedan simptom aure je unilateralan
  - e. Najmanje jedan simptom aure je pozitivan
  - f. Aura je udružena s glavoboljom, ili ju glavobolja prati u razmaku manjem od 60 minuta

U slučaju da simptomi ne zadovoljavaju sve kriterije, ali ih nije moguće bolje objasniti nekom drugom dijagnozom po ICHD-3 (*The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*), pacijentu se također daje dijagnoza migrene s aurom (6).

### 1.7. Terapija akutnog migrenskog napadaja

Akutna ili abortivna terapija koristi se u akutnom migrenskom napadaju, i njezin je cilj smanjiti intenzitet i trajanje napadaja. Za akutno liječenje migrenskog napadaja koriste se nespecifična i specifična terapija. Od nespecifičnih analgetika najučinkovitijima u migrenskom napadaju pokazali su se acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, diklofenak i ketoprofen. Osim nespecifičnih analgetika, u akutnom migrenskom napadaju mogu se koristiti i antiemetici poput metoklorpramida i domperidola. Specifična terapija akutnog migrenskog napadaja uključuje triptane, ditane i gepante. Triptani su agonisti serotonininskih 1B i 1D receptora i osim što umanjuju glavobolju, oni također smanjuju i popratne simptome poput osjetljivosti na svjetlo i zvukove, mučnine i povraćanja. U Republici Hrvatskoj dostupni su sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan i eletriptan. Izbor triptana treba se prilagoditi bolesniku, a ako pacijent ne reagira na prvi triptan, potrebno ga je zamijeniti drugim. Triptani su učinkoviti u liječenju srednje teških i teških napadaja migrene ili napadaja kod kojih nije došlo do smanjenja simptoma nakon primjene nespecifičnih analgetika. Ditani (lasmiditan) su agonisti serotonininskih 1F receptora i imaju sličnu učinkovitost kao triptani. Ne djeluju vazokonstriktorski i zbog toga su bolji izbor kod pacijenata s kardiološkim i cerebrovaskularnim bolestima i hipertenzijom. Gepanti su male molekule koje djeluju kao antagonisti receptora kalcitonin gen-povezanog peptida (CGRP, engl. *calcitonin gene-related peptide*). U Republici Hrvatskoj dostupan je rimegepant. Gepanti imaju podjednaku učinkovitost kao triptani, ali imaju veći sigurnosni profil jer ne izazivaju konstrikciju krvnih žila, pa se mogu sigurno upotrebljavati kod kardiovaskularnih pacijenata. Rimegepant se, osim u terapiji akutnog migrenskog napadaja, koristi i u profilaktičkoj terapiji. Liječenje akutnog migrenskog napadaja smatra se uspješnim ako bolovi prestanu za dva sata, ako se simptomi poboljšaju od srednje teške do blage glavobolje ili do potpunog prestanka glavobolje nakon dva sata, ako je liječenje uspješno u dva od tri napadaja migrene ili ako nakon primjene lijekova ne dolazi do ponovne pojave glavobolje ili potrebe za uzimanjem analgetika unutar 24 sata. U liječenju akutnog migrenskog napadaja primjenjuju se dva pristupa: postupni i stratificirani. Postupnim pristupom prvo se propisuju nespecifični analgetici ili nesteroidni protuupalni lijekovi, a ako se takva terapija pokaže neuspješnom ili izaziva nuspojave, u terapiju se uvode specifični analgetici. Ako je propisani nespecifični analgetik neučinkovit, prelazi se na drugi. Prije uvođenja terapije stratificiranim pristupom važno je odrediti težinu

migrenskog napadaja. Terapija se propisuje ovisno o tome radi li se o blagom migrenskom napadaju, srednje teškom migrenskom napadaju, teškom migrenskom napadaju ili migrenskom statusu. U blagom napadaju savjetuje se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kombinacija aspirina, paracetamola i kofeina. U slučaju mučnine primjenjuju se antiemetici. U srednje teškom i teškom napadaju koriste se specifični analgetici, a u migrenskom statusu parenteralni analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i antiemetici (9).

### **1.8. Profilaktička terapija**

Cilj profilaktičke ili preventivne terapije je smanjiti učestalost, intenzitet i trajanje akutnog napadaja, poboljšati odgovor na terapiju u akutnom migrenskom napadaju i smanjiti invalidnost (10). Prije propisivanja profilaktičke terapije, potrebno je odrediti učestalost, trajanje i težinu migrenskih napadaja, kao i potencijalne okidače. Za prikupljanje takvih informacija, potrebno je zadati pacijentu da vodi dnevnik glavobolja kroz određeno vrijeme, najčešće tri mjeseca (11). Kriteriji za uvođenje profilaktičke terapije su: narušena kvaliteta života pacijenta, 2 ili više napadaja migrene mjesečno, napadaji koji ne odgovaraju na akutno liječenje i učestale, dugotrajne i neugodne aure (9).

#### **1.8.1. Nespecifična profilaktička terapija**

U skupinu nespecifičnih oralnih profilaktika uključeni su beta blokatori, antiepileptički lijekovi, inhibitori renin-angiotenzinskog sustava, blokatori kalcijevih kanala, antidepresivi i nesteroidni antireumatici. Od beta blokatora najčešće se koriste metoprolol u dozi od 50 do 100 mg na dan i propranolol u dozi od 80 do 160 mg na dan. Također se mogu koristiti i atenolol u dozi od 25 do 100 mg na dan i bisoprolol u dozi od 5 do 10 mg na dan. Nuspojave beta blokatora su nizak tlak, usporeni otkucaji srca, umor i vrtoglavica. Primjena je kontraindicirana kod osoba s astmom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća i Raynaudovim fenomenom. Antiepileptici koji se koriste za profilaksu migrenskih napadaja su topiramata u dozi od 50 do 100 mg na dan, valproična kiselina u dozi od 600 do 1500 mg na dan i lamotrigin u dozi od 50 do 200 mg na dan. Nuspojave topiramata uključuju mršavljenje, kognitivne smetnje i psihomotornu usporenost, a upotreba je kontraindicirana kod pacijenata s osteoporozom, depresijom, glaukomom i elektrolitskim disbalansom u anamnezi. Zbog izrazite teratogenosti valproične kiseline, takva se terapija može propisati ženama samo koje nisu u reproduktivnoj dobi. Nuspojave koje izaziva valproična kiselina su hepatotoksičnost, umor, mučnina, debljanje i alopecija. Lamotrigin je pokazao veću učinkovitost kod pacijenata s migrenom s austom (9, 12). Nuspojave lamotrigina su mučnina, povraćanje, zatvor i promjene u tjelesnoj težini, a kontraindikacije trudnoća i dojenje (13). Blokator kalcijevih kanala koji se koristi u

profilaksi migrenskih napadaja je kandesartan u dozi od 16 do 32 mg na dan. Od antidepresiva se u profilaksi migrenskih napadaja koristi amitriptilin u dozi od 10 do 100 mg na dan. Nuspojave amitriptilina su vrtoglavica, suhoća usta i poremećaj regulacije stolice, a kontraindiciran je kod osoba s koronarnom bolesti srca i miokardiopatijom, srčanom aritmijom, tireopatijom i glaukomom. Kratkotrajna profilaktička terapija propisuje se pacijenticama s migrenom povezanom s menstrualnim ciklusom, a obično im se propisuje naproksen u dozi od 550 mg, s početkom 2 dana prije očekivanog početka menstruacije i ukupnim trajanjem od 5 do 7 dana (9). Profilaksa kronične migrene botulin toksinom A se, s obzirom na omjer cijene lijeka i koristi liječenja, koristi u drugoj liniji profilaktičkog liječenja kronične migrene, nakon neuspješnog prethodnog liječenja s dva profilaktika (14).

### **1.8.2. Specifična profilaktička terapija**

Kalcitonin gen-povezan peptid ključna je molekula u započinjanju napadaja migrene. Zbog toga su razvijene dvije vrste antagonista CGRP koji se koriste u profilaksi migrenskih napadaja: velike molekule monoklonskih protutijela i male molekule, odnosno gepanti (9). Ova vrsta profilaktičke terapije koristi se kod osoba koje imaju najmanje 4 dana migrene mjesečno. Kod osoba koje ne reagiraju na analgetike u akutnom migrenskom napadaju, imaju hemiplegičnu migrenu, migrenski infarkt, migrenu moždanog debla, produženo trajanje aure, poremećenu kvalitetu života zbog napadaja migrene ili su izrazili želju za manjim brojem napadaja migrene može se razmotriti uvođenje specifične profilaktičke terapije neovisno o učestalosti napadaja (14). U Republici Hrvatskoj je od monoklonskih protutijela trenutno odobrena uporaba supkutanih pripravaka erenumaba, fremanezumaba i galkanezumaba osiguranicima preko recepta na preporuku neurologa. Erenumab je antagonist receptora CGRP, za razliku od fremanezumaba i galkanezumaba koji su antagonisti liganda CGRP. Erenumab se supkutano primjenjuje svakih 28 dana u dozama od 70 ili 140 mg, fremanezumab se može supkutano aplicirati jednom mjesečno u dozi od 225 mg ili svaka tri mjeseca u dozi od 675 mg, a galkanezumab se inicijalno aplicira supkutano u dozi od 240 mg, a zatim jednom mjesečno u dozi od 120 mg. Sva tri lijeka smanjuju učestalost pojavljivanja migrenskih napadaja, a s obzirom na to da se radi o visokohumaniziranim antitijelima s malim imunogenim potencijalom dobro se podnose (9, 14). Od početka 2024. godine u Republici Hrvatskoj odobrena je primjena intravenskog oblika monoklonskih protutijela (eptinezumab) samo u bolničkim uvjetima. Najčešća nuspojava monoklonskih protutijela je lokalna reakcija na mjestu uboda, a nešto su rjeđe zatvor i preosjetljivost na lijek. Kontraindikacije su trudnoća, dojenje i planirana trudnoća u bliskoj budućnosti, a zbog vazokonstriktorskog djelovanja

potreban je oprez kod uvođenja ove terapije osobama s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komorbiditetima u anamnezi. Od malih molekula antagonista receptora CGRP, u Republici Hrvatskoj koristi se samo rimegepant koji se može dati kao lijek za akutnu terapiju migrene i kao profilaktik. Rimegepant se u profilaktičkoj terapiji epizodne migrene uzima peroralno svaki drugi dan u dozi od 75 mg na recept uz preporuku neurologa. Nuspojava rimegepanta je mučnina, a kontraindikacija preosjetljivost na lijek (9).

### **1.9. Propisivanje profilaktičke terapije**

Liječenje bolesnika s epizodnom migrenom započinje se prvom linijom nespecifičnih oralnih profilaktika u koju spadaju beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i antiepileptici (topiramata i valproična kiselina). Započinje se s malim dozama lijeka koje se povećavaju dok se ne dostigne klinički učinak ili dok neželjene reakcije ne ograniče dozu. Uspješnost profilakse procjenjuje se nakon 3 mjeseca liječenja. Ako se frekvencija migrene ne smanji za najmanje 50 %, profilaksa se smatra neuspješnom i prekida se liječenje tim profilaktikom. Terapija se prekida i zbog nepodnošljivosti lijeka ili nepridržavanja režima terapije. Nakon toga započinje se terapija drugim oralnim profilaktikom: tricikličkim antidepressivima, betablokatorima, antiepilepticima i antihipertenzivima. U slučaju liječenja bolesnika s kroničnom migrenom, parenteralno se može primijeniti botulin toksin tipa A. Neovisno o tome je li ranije pokušana primjena oralnih profilaktika potrebno je razmotriti uvođenje specifične profilaktičke terapije monoklonskim protutijelima na CGRP ili receptor CGRP ako bolesnik ima epizodnu migrenu s više od 4 dana migrene mjesečno ili kroničnu migrenu (14).

### **1.10. Kvaliteta života osoba koje boluju od migrene s aurom**

Osobama koje boluju od migrene s aurom značajno je narušena kvaliteta života. Migrenski napadaji ometaju svakodnevno funkcioniranje na poslu, u obitelji i u društvu u tolikoj mjeri da je migrena drugi izvor invaliditeta u svijetu. Migrenu često prate i drugi komorbiditeti poput depresije, anksioznog poremećaja i problema sa spavanjem, koji imaju dodatni utjecaj na smanjenje kvalitete života takvih pacijenata. Veliko japansko istraživanje OVERCOME (Observational survey of the Epidemiology, Treatment, and Care of Migraine) pokazala je da migrena ima izravan i neizravan utjecaj na obavljanje kućanskih poslova, odmaranje, funkcioniranje na poslu, druženje s obitelji i prijateljima, tjelovježbu, vožnju automobila i spavanje. Aura također značajno narušava kvalitetu života. U istraživanjima koje su proveli M. Vincent i sur. i D. C. Buse i sur. velik broj ispitanika naveo je da aura negativno utječe na uspjeh u školi i na poslu, na funkcioniranje u društvu, onemogućuje stvaranje planova za

budućnost, stvara mentalni stres i negativno utječe na njihovo svakodnevno raspoloženje zbog straha od napadaja migrene (15 – 17).

## 2. CILJ

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitati utječe li profilaktička terapija u bolesnika s migrenom s aurom na pojavnost aure u napadajima migrene
- Ispitati postoji li povezanost učinka profilaktičke terapije na migrensku auru i kvalitete života bolesnika s migrenom s aurom

## 3. ISPITANICI I METODE

### 1.11. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje.

### 1.12. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovali bolesnici koji boluju od migrene s aurom koji se liječe profilaktičkom terapijom. Istraživanje je provedeno u Ambulanti za glavobolje Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno na uzorku od dvadeset ispitanika tijekom tri mjeseca (svibanj, lipanj i srpanj 2024. godine).

### 1.13. Metode

Kao instrument istraživanja koristili su se anonimni anketni upitnik strukturiran za ovo istraživanje (Prilog 1.), standardizirani SF-36 (engl. *Short Form health Survey 36*) upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane uz zdravlje (Prilog 2.) i upitnik o ispitivanju utjecaja glavobolje na sposobnost obavljanja zadataka i svakodnevno funkcioniranje HIT-6 (engl. *Headache Impact Test*) (Prilog 3.).

Anonimni anketni upitnik sastojao se od dva dijela. Prvi dio upitnika sadržavao je pitanja o općim podacima pacijenata: spolu, dobi, mjestu stanovanja, bračnom statusu, stupnju obrazovanja i radnom statusu. Drugi dio upitnika sadržavao je pitanja vezana za klinička obilježja migrene, auru i profilaktičku terapiju: učestalost migrenskih napadaja, životna dob u kojoj su započeli migrenski napadaji, obiteljska povijest migrene, prosječno trajanje jednog migrenskog napadaja, intenzitet boli u akutnom migrenskom napadaju, poznati okidači migrenskih napadaja, navike povezane s pojavljivanjem migrenskih napadaja, učestalost pojavljivanja aure prije migrenskog napadaja, način na koji se aura manifestira, trajanje simptoma aure, uzimanje analgetika u akutnom migrenskom napadaju, utjecaj migrenskih napadaja na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života, utjecaj aure na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života prije uvođenja profilaktičke terapije, prethodno korištenje profilaktičke terapije, trenutno korištenje profilaktičke terapije, utjecaj profilaktičke terapije na učestalost pojavljivanja migrenskih napadaja, utjecaj profilaktičke terapije na učestalost pojavljivanja aure, neželjene reakcije na profilaktičku terapiju i utjecaj aure na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života nakon uvođenja profilaktičke terapije. Intenzitet glavobolje određen je uz pomoć vizualne analogne ljestvice (VAS).



Za procjenu kvalitete života vezanu uz zdravlje korišten je standardizirani SF-36 upitnik o zdravstvenom statusu koji se sastoji od 36 pitanja raspoređenih u 8 dimenzija koje čine profil zdravstvenog statusa. Prve četiri dimenzije čine profil tjelesnog zdravlja PCS (engl. *Physical Component Summary Measure*): tjelesno funkcioniranje PF (engl. *Physical Functioning*) – 10 pitanja, ograničenje zbog tjelesnih teškoća RP (engl. *Role Limitation due to Physical Problems*) – 4 pitanja, tjelesni bolovi BP (engl. *Body Pain*) – 2 pitanja, percepcija općeg zdravlja GH (engl. *General Health Perception*) – 5 pitanja. Druge četiri ulaze u profil mentalnog zdravlja MCS (engl. *Mental Component Summary Measure*): vitalnost i energija VT (engl. *Vitality/energy*) – 4 pitanja, socijalno funkcioniranje SF (engl. *Social Functioning*) – 2 pitanja, ograničenje zbog emocionalnih teškoća RF (engl. *Role Limitation due to Emotional Problems*) – 3 pitanja, mentalno zdravlje MH (engl. *Mental Health*) – 5 pitanja. Čestica pod brojem 2, koja se odnosi na samoprocjenu ukupnog zdravlja u odnosu na prošlu godinu boduje se i interpretira odvojeno. Odgovori na svako pitanje različito se boduju prema unaprijed utvrđenim empirijskim normama. Bodovi zabilježeni u svakoj domeni pretvaraju se u standardne vrijednosti baždarene na jedinstvenu ljestvicu čiji je minimum 0, a maksimum 100. U svim domenama viši rezultati ukazuju na višu subjektivnu procjenu kvalitete života vezane uz zdravlje (18).

Za ispitivanje utjecaja glavobolje na život korišten je HIT-6 upitnik o utjecaju na sposobnost obavljanja zadataka i svakodnevno funkcioniranje. Pitanja u HIT-6 upitniku pokrivaju šest područja: bol, funkcioniranje u društvu, funkcioniranje s obzirom na ulogu, vitalnost, kognitivno funkcioniranje i psihološki distres. Na svako pitanje odgovara se po Likertovoj ljestvici, gdje je 6 – nikada, 8 – rijetko, 10 – povremeno, 11 – vrlo često i 13 – uvijek. Konačan rezultat dobiva se zbrajanjem svih šest pitanja. Minimalni mogući broj bodova je 36, a maksimalni 78. Viši rezultati ukazuju na veći utjecaj glavobolje na život i svakodnevno funkcioniranje. Rezultati se, ovisno o zbroju bodova, svrstavaju u 4 grupe: ukupan zbroj bodova  $\leq 49$  predstavlja mali ili nikakav utjecaj, zbroj između 50 i 55 bodova predstavlja određeni utjecaj glavobolje na život, zbroj bodova između 56 i 59 predstavlja značajan utjecaj, a zbroj bodova  $\geq 60$  predstavlja ozbiljan utjecaj glavobolje na život i svakodnevno funkcioniranje (19).

#### 1.14. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli je testirana Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim testom. Za statističku analizu koristio se statistički paket MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 20 ispitanika, od kojih je 19 (95 %) žena. U gradu živi 11 (55 %) ispitanika, a prema bračnom statusu 12 (60 %) ih je u braku. Završenu srednju školu ima 12 (60 %) ispitanika, a prema radnom statusu 14 (70 %) ih je u radnom odnosu (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema općim podacima

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarci	1 (5)
Žene	19 (95)
<b>Mjesto stanovanja</b>	
Grad	11 (55)
Selo	9 (45)
<b>Bračni status</b>	
Neoženjen/neudana	5 (25)
Oženjen/udana	12 (60)
Razveden/a	2 (10)
Udovac/udovica	1 (5)
<b>Stupanj obrazovanja</b>	
Završena osnovna škola	2 (10)
Završena srednja škola	12 (60)
Završen fakultet	6 (30)
<b>Radni status</b>	
Student/ica	1 (5)
Nezaposlen/a	1 (5)
Zaposlen/a	14 (70)
Umirovljen/a	4 (20)

Migrenski napadaji su za 10 (50 %) ispitanika započeli u odrasloj dobi. U obitelji kod 9 (45 %) ispitanika netko boluje od migrene. Prosječno trajanje migrenskog napada je za 9 (45 %) ispitanika od 48 do 72 sata. Većina ispitanika, njih 13 (65 %), je intenzitet svoje boli ocijenilo kao jaka bol (7 – 9). Migrenski napadaji narušavaju kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje 19 (95 %) ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema karakteristikama migrenskih napadaja

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
U kojoj su životnoj dobi započeli Vaši migrenski napadaji?				
U djetinjstvu (od 3 do 12 godina)	0	2/10	2 (10)	
U adolescenciji (od 13 do 19 godina)	4/10	3/10	7 (35)	
U odrasloj dobi (od 20 do 20 godina)	5/10	5/10	10 (50)	0,65
U kasnoj odrasloj dobi (50 i više godina)	1/10	0/10	1 (5)	
Netko iz obitelji boluje od migrene	3/10	6/10	9 (45)	0,37
Koliko prosječno traje Vaš migrenski napad?				
Do 24 sata	2/10	2/10	4 (20)	
Od 24 do 48 sati	2/10	3/10	5 (25)	
Od 48 do 72 sata	5/10	4/10	9 (45)	> 0,99
Duže od 72 sata	1/10	1/10	2 (10)	
Kako biste ocijenili intenzitet Vaše boli u akutnom migrenskom napadu od 0 do 10?				
Srednje jaka bol (4-6)	0	1/10	1 (5)	
Jaka bol (7-9)	6/10	7/10	13 (65)	0,63
Najjača bol (10)	4/10	2/10	6 (30)	
Migrenski napadaji narušavaju kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje	10/10	9/10	19 (95)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Kao okidač migrenskog napadaja 14 (70 %) ispitanika navodi stres, a vremenske promjene 13 (65 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na terapiju (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema poznatim okidačima migrenskih napadaja

Poznati okidači njihova migrenskog napadaja	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Stres	5/10	9/10	14 (70)	0,14
Vremenske promjene	7/10	6/10	13 (65)	> 0,99
Manjak sna	3/10	4/10	7 (35)	> 0,99
Umor i iscrpljenost	4/10	5/10	9 (45)	> 0,99
Menstrualni ciklus	6/10	4/10	10 (50)	0,66
Ostalo	3/10	2/10	5 (25)	> 0,99
Nije mi poznat okidač	1/10	0	1 (5)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Najviše ispitanika konzumira kofein, njih 15 (75 %), a gledanje u zaslon više od 2 sata dnevno navodi 11 (55 %) ispitanika, dok po 4 (20 %) ispitanika navodi pušenje i ništa od navedenog (Tablica 4).

Tablica 4. Navike ispitanika koje mogu biti povezane s migrenskim napadajima

Navike	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Pušenje	3/10	1/10	4 (20)	0,58
Konзумacija alkoholnih pića	1/10	0/10	1 (5)	> 0,99
Konзумacija kofeina	7/10	8/10	15 (75)	> 0,99
Manjak sna	4/10	2/10	6 (30)	0,63
Gledanje u zaslon	5/10	6/10	11 (55)	> 0,99
Ništa od navedenog	2/10	2/10	4 (20)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test

Poteškoće s vidom tijekom trajanja aure navodi 18 (90 %) ispitanika, a s osjetom njih 9 (45 %). Simptomi aure traju za 16 (80 %) ispitanika od 5 do 60 minuta (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema obilježjima aure

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
<b>Kako se manifestira Vaša aura?</b>				
Poteškoće s vidom	8/10	10/10	18 (90)	0,47
Poteškoće s osjetom	5/10	4/10	9 (45)	> 0,99
Poteškoće s pokretanjem	1/10	1/10	2 (10)	> 0,99
Poteškoće s govorom	1/10	5/10	6 (30)	0,14
Nešto drugo	2/10	0	2 (10)	0,47
<b>Koliko dugo traju simptomi aure?</b>				
Do 5 minuta	0	1/10	1 (5)	
5 do 60 minuta	8/10	8/10	16 (80)	> 0,99
Do 4 sata	1/10	0	1 (5)	
Do 24 sata	1/10	1/10	2 (10)	

\*Fisherov egzaktni test

Najučestaliji lijek protiv bolova u akutnom migrenskom napadaju je naproksen natrij u 8 (40 %) slučajeva, značajnije više u skupini koji uzimaju monoklonska protutijela (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema podacima o uzimanju lijekova protiv bolova u akutnom migrenskom napadaju

	Broj (%) ispitanika			$P^*$
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Uzimaju neki od lijekova protiv bolova u akutnom migrenskom napadaju				
Naproksen natrij	7/10	1/10	8 (40)	<b>0,02</b>
Acetilsalicilna kiselina	1/10	0	1 (5)	> 0,99
Metamizolnatrij hidrat	3/10	0	3 (15)	0,21
Ibuprofen	1/10	4/10	5 (25)	0,30
Paracetamol	1/10	3/10	4 (20)	0,58
Ketoprofen	0	2/10	2 (10)	0,47
Diazepam	3/10	0	3 (15)	0,21
Rizatriptan	1/10	2/10	3 (15)	> 0,99
Zolmitriptan	0	1/10	1 (5)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Lijekove za sprječavanje migrenskih napadaja prije korištenja profilaktičke terapije koristilo je ukupno 11 (55 %) ispitanika. Ispitanici na monoklonskim protutijelima koriste erenumab i fremanezumab, a od peroralne terapije rimegepanat i lamotrigin (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ).

Kao nuspojave profilaktičke terapije javljaju se iscrpljenost, porast tjelesne mase ili zatvor, dok ih 10 (50 %) nema neželjenih reakcija (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika prema podacima o uzimanju lijekova prije sadašnje profilaktičke terapije, vrsti trenutne profilaktičke terapije i neželjenim reakcijama na profilaktičku terapiju

	Broj (%) ispitanika			P*
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Jeste li koristili neke lijekove za sprječavanje migrenskih napadaja prije korištenja sadašnje profilaktičke terapije?				
Nisam	4/10	5/10	9 (45)	> 0,99
Jedan lijek	3/10	3/10	6 (30)	
Dva lijeka	1/10	1/10	2 (10)	
Tri ili više lijekova	2/10	1/10	3 (15)	
Koju profilaktičku terapiju sada koristite?				
Erenumab	5/10	0	5 (25)	< 0,001
Fremanezumab	5/10	0	5 (25)	
Rimegepanat	0	6/10	6 (30)	
Lamotrigin	0	4/10	4 (20)	
Imate li neku od neželjenih reakcija na profilaktičku terapiju migrene?				
Ischrpljenost	2/10	2/10	4 (20)	> 0,99
Porast tjelesne mase	1/10	0	1 (5)	> 0,99
Zatvor	2/10	0	2 (10)	0,47
Neku drugu	3/10	3/10	6 (30)	> 0,99
Nemam neželjenih reakcija	5/10	5/10	10 (50)	> 0,99

\*Fisherov egzakti test



Prije uvođenja profilaktičke terapije 5 (25 %) ispitanika ima napadaje više od 15 dana u mjesecu, a svaki dan njih troje (15 %). Za 16 (80 %) ispitanika se učestalost napadaja migrene smanjila više od 50% korištenjem profilaktičke terapije (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela ispitanika prema učestalosti migrenskih napadaja prije i nakon početka uzimanja profilaktičke terapije

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Koliko su Vam se često javljali migrenski napadaji prije uvođenja profilaktičke terapije?				
Svaki dan	1/10	2/10	3 (15)	
Više od 15 dana u mjesecu	4/10	1/10	5 (25)	
Od 8 do 14 dana u mjesecu	3/10	3/10	6 (30)	0,54
Od 4 do 7 dana u mjesecu	1/10	3/10	4 (20)	
Rjeđe od 4 dana u mjesecu	1/10	1/10	2 (10)	
Smanjuje li se učestalost napadaja migrene korištenjem profilaktičke terapije?				
Da, više od 50% u odnosu na ranije	8/10	8/10	16 (80)	> 0,99
Da, manje od 50% u odnosu na ranije	2/10	2/10	4 (20)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema učestalosti migrenskih napadaja prije i nakon početka uzimanja profilaktičke terapije, u odnosu na skupine prema vrsti terapije (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema učestalosti migrenskih napadaja prije i nakon početka uzimanja profilaktičke terapije

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Rimegepant (n = 6)	Ukupno	
Koliko su Vam se često javljali migrenski napadaji prije uvođenja profilaktičke terapije?				
Svaki dan	1/10	2/6	3 (19)	
Više od 15 dana u mjesecu	4/10	1/6	5 (31)	
Od 8 do 14 dana u mjesecu	3/10	1/6	4 (25)	0,69
Od 4 do 7 dna u mjesecu	1/10	1/6	2 (13)	
Rjeđe od 4 dana u mjesecu	1/10	1/6	2 (12)	
Smanjuje li se učestalost napadaja migrene korištenjem profilaktičke terapije?				
Da, više od 50% u odnosu na ranije	8/10	5/6	13 (81)	
Da, manje od 50% u odnosu na ranije	2/10	1/6	3 (19)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Po 6 (30 %) ispitanika navodi da se aura javlja svaki put prije migrenskog napadaja ili jednom u 3 do 5 puta, bez značajne razlike u odnosu na terapiju.

Korištenjem profilaktičke terapije 14 (70 %) ispitanika navodi smanjenje učestalosti pojavljivanja aure više od 50% u odnosu na ranije (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema učestalosti pojavljivanja aure prije migrenskog napadaja prije i nakon početka uzimanja terapije

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Koliko se često javlja aura prije migrenskog napadaja?				
Svaki put	3/10	3/10	6 (30)	
Svaki drugi put	2/10	1/10	3 (15)	
Jednom u 3 do 5 puta	4/10	2/10	6 (30)	0,50
Jednom u 5 do 10 puta	0	3/10	3 (15)	
Jednom u više od 10 puta	1/10	1/10	2 (10)	
Smanjuje li se učestalost pojavljivanja aure korištenjem profilaktičke terapije?				
Da, više od 50% u odnosu na ranije	6/10	8/10	14 (70)	
Da, manje od 50% u odnosu na ranije	3/10	1/10	4 (20)	0,78
Ne, aura se pojavljuje kao i ranije	1/10	1/10	2 (10)	

\*Fisherov egzaktini test

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema učestalosti pojavljivanja aure prije migrenskog napadaja prije i nakon početka uzimanja terapije (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela ispitanika prema učestalosti pojavljivanja aure prije migrenskog napadaja prije i nakon početka uzimanja terapije

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Rimegepant (n = 6)	Ukupno	
Koliko se često javlja aura prije migrenskog napadaja?				
Svaki put	3/10	2/6	5 (31)	
Svaki drugi put	2/10	1/6	3 (19)	
Jednom u 3 do 5 puta	4/10	1/6	5 (31)	0,93
Jednom u 5 do 10 puta	0	1/6	1 (6)	
Jednom u više od 10 puta	1/10	1/6	2 (13)	
Smanjuje li se učestalost pojavljivanja aure korištenjem profilaktičke terapije?				
Da, više od 50% u odnosu na ranije	6/10	6/6	12 (75)	
Da, manje od 50% u odnosu na ranije	3/10	0	3 (19)	0,20
Ne, aura se pojavljuje kao i ranije	1/10	0	1 (6)	

\*Fisherov egzaktni test

Po 8 (40 %) ispitanika navodi da je aura prilično ili izrazito utjecala na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje prije uvođenja terapije.

Prilično ili izrazito aura utječe na kvalitetu života nakon početka uzimanja profilaktičke u odnosu na ranije kod 5 (25 %) ispitanika, dok ih 9 (45 %) navodi da utječe u manjoj mjeri (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela ispitanika prema podacima o djelovanju aure na kvalitetu života prije i nakon početka uzimanja profilaktičke terapije

	Broj (%) ispitanika			P*
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
U kojoj je mjeri aura utjecala na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje prije uvođenja terapije?				
U manjoj mjeri	0	3/10	3 (15)	0,11
Umjereno	0	1/10	1 (5)	
Prilično	6/10	2/10	8 (40)	
Izrazito	4/10	4/10	8 (40)	
Koliko aura utječe na kvalitetu života nakon početka uzimanja profilaktičke u odnosu na ranije?				
Uopće ne	2/10	0	2 (10)	0,50
U manjoj mjeri	5/10	4/10	9 (45)	
Umjereno	2/10	2/10	4 (20)	
Prilično	1/10	2/10	3 (15)	
Izrazito	0	2/10	2 (10)	

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u dobi ispitanika, u HIT-6 skali i kvaliteti života (SF-36) u odnosu na terapiju (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema mjerama sredine dobi i rezultatima HIT-6 skale i SF-36 upitnika o kvaliteti života

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	
Dob (godine)	43,5 (33,5 – 57,8)	47,5 (27,8 – 49,3)	0,85
HIT-6	64 (58,8 – 65,8)	61,5 (57 – 68,5)	0,65
Fizičko funkcioniranje	70 (61,3 – 95)	85 (75 – 96,3)	0,21
Ograničenje zbog fizičkih teškoća	25 (0 – 75)	0 (0 – 100)	0,84
Tjelesni bolovi	45 (45 – 62,5)	45 (22,5 – 80,63)	0,70
Percepcija općeg zdravlja	52 (38,8 – 62,5)	67,5 (52,5 – 75)	0,09
Vitalnost i energija	42,5 (35 – 56,3)	55 (37,5 – 66,3)	0,21
Socijalno funkcioniranje	56,3 (46,9 – 65,6)	56,3 (46,9 – 100)	0,51
Ograničenje zbog emocionalnih teškoća	16,7 (0 – 100)	16,7 (0 – 75)	0,97
Psihičko zdravlje	62 (50 – 77)	76 (57 – 81)	0,30
Ocjena zdravlja u usporedbi s prošlom godinom	75 (50 – 100)	62,5 (50 – 81,3)	0,47
Ukupno fizičko zdravlje	52,15 (46,5 – 69)	63,7 (44,9 – 85,8)	0,47
Ukupno psihičko zdravlje	45,01 (41,4 – 67,4)	58 (37,8 – 77,5)	0,41

\*Mann Whitney U test

Ozbiljan utjecaj glavobolje na život (HIT-6  $\geq$  60) navodi 14 (70 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na primijenjenu terapiju (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema utjecaju glavobolje na život (HIT-6 skala)

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Monoklonska protutijela (n = 10)	Peroralna terapija (n = 10)	Ukupno	
Mali ili nikakav utjecaj glavobolje na život (49 ili manje)	0	1/10	1 (5)	0,72
Određeni utjecaj glavobolje na život (50 – 55)	1/10	1/10	2 (10)	
Značajan utjecaj glavobolje na život (56 – 59)	2/10	1/10	3 (15)	
Ozbiljan utjecaj glavobolje na život (60 ili više)	7/10	7/10	14 (70)	

\*Fisherov egzaktni test

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju čak je 95 % ispitanika bilo ženskog spola i unatoč malom ukupnom broju ispitanika može se zaključiti da je prevalencija migrene veća kod ženskog spola, što je u skladu s epidemiološkim podacima prikupljenim drugim istraživanjima (1).

Malo su veći postotci ispitanika koji su stanovali u gradu, koji su bili u braku, koji su imali završenu srednju školu i koji su bili u radnom odnosu. S obzirom na to da je ovo istraživanje obuhvatilo manji broj ispitanika, ovi rezultati nemaju statističku značajnost koja bi mogla ukazivati na povezanost demografskih podataka i prevalencije migrene. U prethodnim istraživanjima koja su proučavala epidemiologiju migrene nisu pronađene jasne poveznice između demografskih podataka i prevalencije migrene, ali dio istraživanja izdvojio je veću prevalenciju migrene kod osoba nižeg socioekonomskog statusa (20).

Raspon dobi sudionika u istraživanju bio je od 21 do 70 godina, što odgovara dosadašnjim epidemiološkim podacima koji navode da migrena uglavnom zahvaća radno sposobno stanovništvo, kao i provedenim istraživanjima u kojima je najveći postotak ispitanika bio u tom rasponu. Za polovicu ispitanika migrenski su napadaji započeli u odrasloj dobi, što je u skladu s istraživanjem L. J. Stovner i sur. o prevalenciji i epidemiologiji migrene (1, 21). Pozitivnu obiteljsku anamnezu imalo je nešto manje od polovine ispitanika (45 %) i takav se rezultat razlikuje od istraživanja kojeg su proveli I. Aydinlar i sur., u kojem je čak 68,5 % ispitanika imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu (22). Gotovo pola (45 %) ispitanika navelo je da je prosječno trajanje migrenskog napadaja bilo između 48 i 72 sata, što je u skladu s podacima koje navodi literatura (10). Većina ispitanika (65 %) intenzitet svoje boli ocijenila je kao jaku bol (7 – 9) na vizualnoj analognoj skali (VAS), što odgovara istraživanju provedenom u Turskoj u kojem je najveći broj ispitanika također ocijenio intenzitet svoje boli u akutnom migrenskom napadaju kao jaku bol, odnosno između 7 i 8 na vizualnoj analognoj skali (23). Čak 95 % ispitanika izjavilo je da migrenski napadaji narušavaju njihovu kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje, što je u skladu s dosadašnjim zaključcima o velikom utjecaju migrenskih napadaja na život dobivenim u istraživanjima koje su proveli E. Awaki i sur. i R. Rendas-Baum i sur. (15, 19).

Najveći je broj ispitanika, čak 14 (70 %), kao okidač migrenskog napadaja naveo stres, 13 (65 %) ispitanika navelo je vremenske promjene kao okidač, 10 (50 %) ispitanika kao okidač navelo je menstrualni ciklus, a njih 9 (45 %) umor. Ovakvi su podatci u skladu s istraživanjem



koje su proveli L. Kelman i sur. u kojima je 79,7 % ispitanika navelo stres, 53,2 % vremenske promjene, 65,1 % menstrualni ciklus, a 49,8 % nedovoljno sna i umor kao okidač (24).

Od navika koje mogu biti povezane s migrenskim napadajima, 15 (75 %) ispitanika svakodnevno je konzumiralo kofein, 11 (55 %) ispitanika provodilo je više od 2 sata dnevno gledajući u zaslon, a 4 (20 %) ispitanika je pušilo. Ovi se rezultati djelomično razlikuju od rezultata dobivenih istraživanjem provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje su tri najčešće navike ispitanika bile konzumacija kofeina, koju je prijavilo 78,5 % ispitanika, konzumacija alkohola, koju je prijavilo 67,3 % ispitanika i pušenje koje je prijavilo samo 2 % ispitanika (4, 25).

Za čak 18 (90 %) ispitanika aura se manifestirala problemima u vidnom polju, a 9 (45 %) ispitanika doživljavalo je senzornu auru ili kombinaciju vidne i senzorne aure. Ovakvi su rezultati djelomično suglasni s rezultatima dobivenim u istraživanju provedenom na Tajlandu, gdje je 83,7 % ispitanika imalo vidnu auru, a 16,3 % pacijenata senzornu auru (26). Simptomi aure 16 (80 %) ispitanika traju od 5 do 60 minuta, što je u skladu s podacima u literaturi. (1)

Najučestaliji lijek protiv bolova kojeg su ispitanici uzimali kao terapiju u akutnom migrenskom napadaju bio je naproksen natrij, a nakon njega ibuprofen i paracetamol. Ovakvi rezultati u skladu su s preporukama za liječenje akutnih migrenskih napadaja (8, 9).

Prije uzimanja ove profilaktičke terapije, malo više od pola (55 %) ispitanika uzimalo je neku drugu vrstu profilaktičke terapije. Ovakvi su rezultati u skladu s informacijama u literaturi, ali i drugim istraživanjima, kao što je istraživanje koje su proveli V. Tzankova i sur., koji su zabilježili slabiju učinkovitost i veći broj nuspojava kod oralnih profilaktika koji se koriste kao prva linija (14, 27). Polovica ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem koristila je oralnu profilaktičku terapiju, od kojih 4 (20 %) uzima lamotrigin, a 6 (30 %) rimegepant. Druga je polovica uzimala je monoklonska protutijela, od toga 5 (25 %) erenumab, a 5 (25 %) fremanezumab. Najčešća nuspojava ispitanika bila je iscrpljenost koja se javila kod ukupno 4 (20 %) ispitanika, od kojih je 2 (10 %) bilo na terapiji monoklonskim protutijelima, a 2 (10 %) na terapiji oralnim profilakticima. Ostale nuspojave uključivale su: porast tjelesne mase kod 1 (5 %) ispitanika, zatvor kod 2 (10 %) i lokalnu reakciju na mjestu uboda u obliku svrbeža i crvenila kod 3 (15 %) ispitanika na terapiji monoklonskim protutijelima. Ostale nuspojave pojavile su se kod 3 (15 %) ispitanika na oralnoj profilaktičkoj terapiji i uključivale su nervozu i vrtoglavicu. Obje nuspojave prijavili su ispitanici koji su bili na terapiji lamotriginom. Polovica ispitanika nije imala nuspojave, od kojih je 5 (25 %) bilo na terapiji monoklonskim protutijelima, a 5 (25 %) na terapiji

oralnim profilaktičima. Ovi rezultati su u skladu s literaturom i istraživanjima koje su R. Messina i sur. i A. V. Pavelic i sur., u kojima se iscrpljenost, nervoza i vrtoglavica navode kao nuspojave lamotrigina, a zatvor, lokalna reakcija na mjestu primjene i iscrpljenost kao najčešće nuspojave monoklonskih protutijela (13, 28, 29).

Prije uvođenja profilaktičke terapije svakodnevne je napadaje migrene imalo 3 (15 %) ispitanika, migrenske napadaje više od 15 dana u mjesecu imalo je 5 (25 %) ispitanika, migrenske napadaje 8 do 14 dana mjesečno imalo je 6 (30 %) ispitanika, migrenske napadaje 8 do 14 dana mjesečno imalo je 4 (20 %) ispitanika, a migrenske napadaja manje od 4 dana mjesečno imalo je 2 (10 %) ispitanika. Ukupno 16 (80 %) ispitanika navelo je smanjenje učestalosti napadaja migrene za više od 50 % u odnosu na ranije, a od toga je 8 (40 %) ispitanika bilo na terapiji monoklonskim protutijelima, a 8 (40 %) na terapiji oralnim profilaktičima. Od ukupno 6 ispitanika na terapiji rimegepantom 5 ispitanika (83,3 %) navelo je smanjenje učestalosti napadaja migrene za više od 50 %. Ovakvi rezultati pokazuju nešto veću učinkovitost terapije monoklonskim protutijelima nego rezultati istraživanja A. V. Pavelic i sur., koji u prosjeku pokazuju smanjenje učestalosti napadaja migrene za više od 50 % kod 44 % do 63,6 % ispitanika (29). Prema retrospektivnim istraživanjima, učinkovitost lamotrigina u smanjivanju broja napadaja migrena za više od 50 % iznosi oko 88 %, što je sukladno s rezultatima ovog istraživanja (12). Učinkovitost rimegepanta u ovom istraživanju odgovarala učinkovitosti dobivenom u istraživanju H. A. Blair i sur., u kojima je ona varirala od 63,6 % i 83,9 % (30).

Što se tiče aure, po 6 (30 %) ispitanika navelo je da se prije uvođenja profilaktičke terapije aura javljala svaki put prije migrenskog napadaja ili jednom u 3 do 5 puta. Po 3 (15 %) ispitanika navelo je da im se aura javljala svaki drugi put ili jednom u 5 do 10 puta, a 2 ispitanika (10 %) navelo je da im se aura javljala rjeđe od toga. Ukupno 14 ispitanika (70 %) navelo je da im se pojavljivanje aure nakon uvođenja profilaktičke terapije smanjilo za više od 50 %, a od tog broja 6 (30 %) ispitanika bilo je na terapiji monoklonskim protutijelima, a 8 (40 %) na peroralnoj terapiji. Ukupno 4 (20 %) ispitanika navelo je da im se pojavljivanje aure smanjilo za manje od 50 %, a od toga je 3 (15 %) ispitanika bilo na terapiji monoklonskim protutijelima, a 1 (5 %) na peroralnoj terapiji. Ukupno 2 (10 %) ispitanika navelo je da se aura nije smanjivala korištenjem profilaktičke terapije, a od toga je 1 (5 %) ispitanik bio na terapiji monoklonskim protutijelima i 1 (5 %) na peroralnoj terapiji. Od ukupno 6 ispitanika na terapiji rimegepantom svih 6 (100 %) navelo je smanjivanje pojavljivanja aure za više od 50 % nakon početka uzimanja profilaktičke terapije. Učinkovitost u smanjivanju pojavljivanja aure bila je veća u

ovom istraživanju nego u jednom istraživanju provedenom u Njemačkoj, gdje je 35,2 % ispitanika navelo da im se učestalost pojavljivanja aure smanjila nakon terapije erenumabom (31). Rezultati dobiveni kod ispitanika na oralnoj profilaktičkoj terapiji u skladu su s istraživanjem kojeg su proveli C. L. Smeralda i sur., u kojem je 73 % ispitanika prijavilo smanjivanje pojavljivanja aure za više od 50 % nakon početka korištenja lamotrigina (12).

Po 8 (40 %) ispitanika navelo je da je prije uvođenja profilaktičke terapije aura prilično ili izrazito utjecala na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje. Nakon početka uzimanja profilaktičke terapije taj se broj smanjuje i 3 (15 %) ispitanika navelo je da aura prilično utječe na kvalitetu života, 2 (10 %) ispitanika navelo je da aura izrazito utječe na njihovu kvalitetu života, a 9 (45 %) ispitanika navelo je da aura u manjoj mjeri utječe na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje. Ovakvi su rezultati u skladu s istraživanjima H. Seviasa i sur. i H. A. Blair, koji su pokazali značajno poboljšanje u kvaliteti života pacijenata nakon početka uzimanja profilaktičke terapije (30, 32).

Rezultati analize SF-36 upitnika pokazali su da nije bilo značajne razlike između istih grupa pitanja s obzirom na vrstu profilaktičke terapije. Kod obje skupine ispitanika koji su sudjelovali u ovom istraživanju u profilu fizičkog zdravlja najvišom ocjenom je ocijenjena kategorija fizičko funkcioniranje, a najnižom ocjenom kategorija ograničenje zbog fizičkih tegoba. U profilu psihičkog zdravlja obje skupine ispitanika najvišom je ocjenom ocijenjena kategorija psihičko zdravlje, a najnižom kategorija ograničenje zbog emocionalnih tegoba. Ispitanici na oralnoj profilaktičkoj terapiji koji su sudjelovali u istraživanju koje su proveli C. A. Bordini i sur. gotovo su u svim kategorijama SF-36 upitnika ostvarili veće rezultate 6 mjeseci nakon početka uzimanja profilaktičke terapije u odnosu na ispitanike koji su sudjelovali u našem istraživanju (33). U procjeni vlastitog zdravlja u odnosu na prethodnu godinu 11 (55 %) ispitanika izjavilo je da im je zdravlje bolje nego prije godinu dana, bez statistički značajne razlike između ispitanika na terapiji monoklonskim protutijelima i ispitanika na terapiji oralnim profilakticima. Ostalih 9 (45 %) ispitanika navodi da im se zdravlje nije niti poboljšalo niti pogoršalo u zadnjih godinu dana.

Ozbiljan utjecaj glavobolje na život ( $HIT-6 \geq 60$ ) navelo je 14 (70 %) ispitanika, značajan utjecaj glavobolje na život ( $HIT-6 56 - 59$ ) navelo je 3 (15 %) ispitanika, određeni utjecaj glavobolje na život ( $HIT-6 50 - 55$ ) navelo je 2 (10 %) ispitanika, a 1 (5 %) ispitanik naveo je mali ili nikakav utjecaj glavobolje na život ( $HIT-6 \leq 49$ ). Rezultati između skupine na terapiji monoklonskim protutijelima i skupine na terapiji oralnim profilakticima nemaju statistički

značajnu razliku. U istraživanju koje su proveli A. P. Andreou i sur. koje je proučavalo učinkovitost terapije erenumabom ispitanici su imali manji broj bodova na HIT-6 upitniku, kao i u istraživanju koje su proveli P. Barbanti i sur., a koje je proučavalo učinkovitost terapije fremanezumabom (34, 35).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih ovim istraživanjem izvedeni su sljedeći zaključci:

- U većine ispitanika na profilaktičkoj terapiji migrene s aurom broj dana migrene s aurom u mjesecu smanjio se za više od 50 %, bez razlike između pacijenata na terapiji monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP receptor i pacijentima na terapiji oralnim profilaktičkim lijekovima.
- U malo više od polovice ispitanika na terapiji monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP receptor i u većine ispitanika na oralnim profilaktičkim lijekovima (na rimegepantu više nego na lamotriginu) učestalost pojavljivanja aure smanjila se za više od 50 %.
- Nakon uvođenja profilaktičke terapije većina migrenskih pacijenata s aurom su procijenili poboljšanje kvalitete života uslijed smanjenja pojavnosti aure u migreni. Poboljšanje kvalitete života je izraženije u ispitanika koji su primali monoklonska protutijela na CGRP/CGRP receptor u odnosu na one koji su primali oralnu profilaktičku za migrenu.
- U većine ispitanika uključenih u ovo istraživanje nema značajnijih nuspojava, neovisno o tome jesu li na terapiji monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP receptor, ili na terapiji oralnim profilaktičkim lijekovima.
- Većina ispitanika na profilaksi migrene s aurom navodi da im je kvaliteta života vezana uz zdravlje bolja nego prije godinu dana.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi istraživanja bili su ispitati utječe li profilaktička terapija u bolesnika s migrenom s aurom na pojavnost aure u napadajima migrene i ispitati postoji li povezanost učinka profilaktičke terapije na migrensku auru i kvalitete života bolesnika s migrenom s aurom.

**Nacrt istraživanja:** Presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 20 ispitanika s migrenom s aurom na profilaktičkoj terapiji (10 na monoklonskim protutijelima na CGRP/ CGRP receptor, 10 na oralnim profilakticima rimegepantu i lamotriginu). Istraživanje je provedeno u Ambulanti za glavobolje KBC-a Osijek. Kao instrument istraživanja koristili su se anonimni anketni upitnik strukturiran za ovo istraživanje, SF-36 upitnik i HIT-6 upitnik.

**Rezultati:** Nakon uvođenja profilaktičke terapije ukupno 70 % ispitanika navelo je smanjenje učestalosti pojavljivanja aure za više od 50 %, a 20 % ispitanika smanjenje učestalosti pojavljivanja aure za manje od 50 %. Smanjenje aure bilo je izraženije u bolesnika na oralnim profilakticima (osobito na rimegepantu) nego na monoklonskim protutijelima. Nakon početka uzimanja profilaktika ispitanici su naveli poboljšanje kvalitete života zbog utjecaja aure: aura je prilično utjecala na kvalitetu života 15 % ispitanika, izrazito na kvalitetu života 10 % ispitanika, a umjereno ili u manjoj mjeri na kvalitetu života ostalih ispitanika.

**Zaključak:** Primjenom profilaktičke terapije migrene u većine su se pacijenata broj dana migrene i učestalost aure smanjili za više od 50 %. U više od pola ispitanika aura je nakon početka uzimanja terapije imala mali ili nikakav utjecaj na život i u više od polovice ispitanika zdravlje je bilo bolje sada nego prije godinu dana.

**Ključne riječi:** kvaliteta života; migrena s aurom; monoklonska protutijela

## 8. SUMMARY

### **Impact of prophylactic migraine therapy on the occurrence of aura in patients with migraine with aura and on their quality of life**

**Objectives:** The objectives of the study were to examine whether prophylactic therapy in patients with migraine with aura affects the incidence of aura in migraine attacks, and to investigate whether there is a connection between the effect of prophylactic therapy on migraine aura and the quality of life of patients with migraine with aura.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Participants and methods:** The study included 20 subjects who suffer from migraine with aura, and who are treated with prophylactic therapy (10 on monoclonal antibodies to CGRP/CGRP receptor, 10 on oral prophylactics rimegepant and lamotrigine). The research was conducted at the Headache Clinic of the University Hospital Centre Osijek's Neurology Department. An anonymous survey questionnaire structured for this research, along with the SF-36 and HIT-6 questionnaires were used as research instruments.

**Results:** After the introduction of prophylactic therapy, a total of 70% of respondents reported a reduction in the frequency of aura occurrences by more than 50%, while 20% reported a reduction of less than 50%. The decrease in aura frequency was more pronounced in patients on oral prophylactics (particularly on rimegepant) compared to those on monoclonal antibodies. Respondents also reported an improved quality of life after the introduction of prophylactic therapy. Aura severely affected the quality of life of 15% of respondents, had a substantial impact on 10%, and affected the remaining respondents moderately or to a lesser extent.

**Conclusion:** After the introduction of prophylactic therapy of migraine, the number of migraine days and the frequency of aura were reduced by more than 50% in most patients. More than half of the respondents stated that the aura, after introduction of the therapy, had little or no impact on their life, and more than half of the respondents reported that their health is better now than a year ago.

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

**9. LITERATURA**

1. Bračić M, Jakuš L, Darija M. Dijagnostički kriteriji i klasifikacija migrene. *Medicus*. 2021;30(1):39–44.
2. Aguilar-Shea AL, Membrilla Md JA, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Aten Primaria*. 2022;54(2):102208.
3. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospherics, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*. 2021;13(4):e14243.
4. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Migraine With Aura. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024; Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554611/>. Datum pristupa: 12.8.2024.
5. Riederer F, Beiersdorf J, Scutelnic A, Schankin CJ. Migraine Aura-Catch Me If You Can with EEG and MRI-A Narrative Review. *Diagn Basel Switz*. 2023;13(17):2844.
6. Gobel H. ICHD-3. 1.2 Migraine with aura. Dostupno na adresi: <https://ichd-3.org/1-migraine/1-2-migraine-with-aura/>. Datum pristupa: 12.8.2024.
7. Ivkić G. Patofiziologija migrene. *Medicus*. 2021.;30(1 Migrena):17–25.
8. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, i sur. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. 2021.;139:111557.
9. Bašić Kes V, Supanc V, Zadro Matovina L, Grbić N, Zavoreo I, Lisak M, i sur. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli, Referentnog centra za glavobolju te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske te Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora. *Acta Medica Croat Časopis Akad Med Znan Hrvat*. 2022.;76(2–3):201–210.
10. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>. Datum pristupa: 13.8.2024.



11. Kumar A, Kadian R. Migraine Prophylaxis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024; Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507873/>. Datum pristupa: 13.8.2024.
12. Smeralda CL, Gigli GL, Janes F, Valente M. May lamotrigine be an alternative to topiramate in the prevention of migraine with aura? Results of a retrospective study. *BMJ Neurol Open*. 2020;2(2):e000059.
13. Betchel NT, Fariba KA, Saadabadi A. Lamotrigine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 20. kolovoz 2024.]. Dostupno na adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>. Datum pristupa: 14.8.2024.
14. Jančuljak D. Principi farmakološkog liječenja migrene na temelju znanstvenih dokaza. *Medicus*. 17. svibanj 2021.;30(1 Migrena):57–66.
15. Awaki E, Takeshima T, Matsumori Y, Hirata K, Miyazaki N, Takemura R, i sur. Impact of Migraine on Daily Life: Results of the Observational survey of the Epidemiology, Treatment, and Care of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study. *Neurol Ther*. 2024;13(1):165–82.
16. Vincent M, Viktrup L, Nicholson RA, Ossipov MH, Vargas BB. The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. *Front Neurol*. 2022;13:1032103.
17. Buse DC, Cady R, Starling AJ, Buzby M, Spinale C, Steinberg K, i sur. Headache/migraine-related stigma, quality of life, disability, and most bothersome symptom in adults with current versus previous high-frequency headache/migraine and medication overuse: results of the Migraine Report Card survey. *BMC Neurol*. 2024;24(1):232.
18. Maslić Seršić D, Vuletić G. Psychometric Evaluation and Establishing Norms of Croatian SF-36 Health Survey: Framework for Subjective Health Research. *Croat Med J*. 2006;47(1):95–102.
19. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:117.

20. Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, i sur. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol.* 2021;12:800605.
21. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain.* 2022;23(1):34.
22. Ilgaz Aydinlar E, Erdogan Soyukibar T, Yalinay Dikmen P. Effectiveness of galcanezumab on sleep quality, migraine outcome, and multidimensional patient-reported outcome measures: a real-world experience in Turkish patients with episodic and chronic migraine. *Front Neurol.* 2024;15:1411238.
23. Yalın OÖ, Uluduz D, Özge A, Sungur MA, Selekler M, Siva A. Phenotypic features of chronic migraine. *J Headache Pain.* 2016;17:26.
24. Kelman L. The Triggers or Precipitants of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia.* 2007;27(5):394–402.
25. 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.* 2019;132(8):984–91.
26. Asawavichienjinda T, Storer RJ. Preventive treatment response associated with migraine aura subtypes in a Thai population. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:1065859.
27. Tzankova V, Becker WJ, Chan TLH. Pharmacologic prevention of migraine. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2023;195(5):E187–92.
28. Messina R, Huessler EM, Puleda F, Haghdoost F, Lebedeva ER, Diener HC. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Cephalalgia.* 2023;43(3):03331024231152169.
29. Pavelic AR, Wöber C, Riederer F, Zebenholzer K. Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraine Prophylaxis: A Systematic Review of Real-World Data. *Cells.* 2022;12(1):143.

30. Blair HA. Rimegepant: A Review in the Acute Treatment and Preventive Treatment of Migraine. *CNS Drugs*. 2023;37(3):255–65.
31. Straube A, Stude P, Gaul C, Schuh K, Koch M. Real-world evidence data on the monoclonal antibody erenumab in migraine prevention: perspectives of treating physicians in Germany. *J Headache Pain*. 2021;22(1):133.
32. Sevivas H, Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):86.
33. Bordini CA, Mariano da Silva H, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain*. 2005;6(5):387–91.
34. Barbanti P, Egeo G, Aurilia C, Torelli P, Finocchi C, d’Onofrio F, i sur. Early and sustained efficacy of fremanezumab over 24-weeks in migraine patients with multiple preventive treatment failures: the multicenter, prospective, real-life FRIEND2 study. *J Headache Pain*. 2023;24(1):30.
35. Andreou AP, Fuccaro M, Hill B, Murphy M, Caponnetto V, Kilner R, i sur. Two-year effectiveness of erenumab in resistant chronic migraine: a prospective real-world analysis. *J Headache Pain*. 2022;23(1):139.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci

Ime i prezime: Astrid Kalazić

Datum i mjesto rođenja: 24. listopada 1999., Osijek

Mjesto stanovanja: Fruškogorska 20, 31 000 Osijek

Tel: 099/562-5288

e-mail: astrid.kalazic@gmail.com

### Obrazovanje

2018. – 2024. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek – Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine

2014. – 2018. I. gimnazija Osijek

2006. – 2014. Osnovna škola Retfala

### Članstvo i aktivnosti u studentskim sekcijama

2023. – 2024. Član Vijeća Studentske sekcije za neurologiju

2022. – 2024. Član Vijeća Studentske sekcije za anesteziologiju

2022. – 2024. Član Vijeća Studentske sekcije za neuroznanost

2019. – 2024. Član Studentske sekcije za neuroznanost

2019. – 2024. Sudjelovanje u organizaciji Tjedna mozga

### Sudjelovanje na kongresima

2024. Sudjelovanje na studentskom kongresu OSCON s radom “Thyroid-Gut-Axis: The influence of the intestinal microbiota on thyroid function”

2023. Sudjelovanje na studentskom kongresu OSCON s radom “Long term health consequences of COVID-19 infection in the pediatric population”

2022. Sudjelovanje na studentskom kongresu OSCON s radom “Neurotransmitter modulation by the gut microbiota”

## 11. PRILOZI

**Prilog 1.** Anketni upitnik

**Prilog 2.** Upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane uz zdravlje SF-36

**Prilog 3.** Upitnik o ispitivanju utjecaja glavobolje na sposobnost obavljanja zadataka i svakodnevno funkcioniranje HIT-6

## **Prilog 1. Anketni upitnik**

### **Opći podatci:**

Sljedeća pitanja se odnose na Vaše opće podatke. Molim Vas odgovorite na sva pitanja.

1. Spol:

- a) muško
- b) žensko

2. Dob: \_\_\_\_\_ (u godinama)

3. Mjesto stanovanja:

- a) grad
- b) selo

4. Bračni status:

- a) neoženjen/neudana
- b) oženjen/udana
- c) razveden/a
- d) udovac/udovica

5. Stupanj obrazovanja:

- a) bez završene škole
- b) završena osnovna škola
- c) završena srednja škola
- d) završen fakultet

6. Radni status:

- a) student/ica
- b) nezaposlen/a
- c) zaposlen/a
- d) umirovljen/a

## Medicinski podatci:

Pitanja se odnose na klinička obilježja Vaše bolesti, profilaktičku terapiju i kvalitetu Vašeg života. Molim Vas da na sva pitanja odgovorite iskreno i precizno. Zaokružite samo jedan odgovor, osim ako u pitanju nije drugačije naznačenu. U slučaju upita ili nejasnoća, molim Vas obratite se ispitivaču. Hvala na izdvojenom vremenu i pomoći.

1. Koliko su Vam se često javljali migrenski napadaji prije uvođenja profilaktičke terapije?
  - a) Svaki dan
  - b) Više od 15 dana u mjesecu
  - c) Od 8 do 14 dana u mjesecu
  - d) Od 4 do 7 dana u mjesecu
  - e) Rjeđe od 4 dana u mjesecu
  
2. U kojoj životnoj dobi su započeli Vaši migrenski napadaji?
  - a) U djetinjstvu (3 do 12 godina)
  - b) U adolescenciji (od 13 do 19 godina)
  - c) U odrasloj dobi (od 20 do 50 godina)
  - d) U kasnoj odrasloj dobi (50 i više godina)
  
3. Boluje li još netko iz Vaše obitelji od migrene?
  - a) Da
  - b) Ne
  
4. Koliko prosječno traje Vaš migrenski napadaj?
  - a) Do 24 sata
  - b) Od 24 do 48 sati
  - c) Od 48 do 72 sata
  - d) Duže od 72 sata
  
5. Kako biste ocijenili intenzitet Vaše boli u akutnom migrenskom napadaju od 0 do 10?

- a) Nema boli (0)
- b) Umjerena bol (1-3)
- c) Srednje jaka bol (4-6)
- d) Jaka bol (7-9)
- e) Najjača bol (10)

6. Koji su Vama poznati okidači Vašeg migrenskog napadaja? (Možete zaokružiti više odgovora)

- a) Stres
- b) Vremenske promjene
- c) Manjak sna
- d) Umor i iscrpljenost
- e) Menstrualni ciklus
- f) Trudnoća
- g) Ostalo: \_\_\_\_\_
- h) Nije mi poznat okidač mog migrenskog napadaja

7. Imate li neku od sljedećih navika? (Možete zaokružiti više odgovora.)

- a) Pušenje
- b) Konzumacija alkoholnih pića
- c) Konzumacija kofeina
- d) Manjak sna
- e) Gledanje u zaslon više od 2 sata na dan
- f) Ništa od navedenog

8. Koliko se često javlja aura prije migrenskog napadaja?

- a) Svaki put
- b) Svaki drugi put
- c) Jednom u 3 do 5 puta
- d) Jednom u 5 do 10 puta
- e) Jednom u više od 10 puta

9. Kako se manifestira Vaša aura? (moguće je zaokružiti više odgovora)



- a) Poteškoće s vidom (npr. prolazan gubitak vida, bljeskovi u vidnom polju...)
- b) Poteškoće s osjetom (npr. utrnulost, osjećaj bockanja, težina u udovima...)
- c) Poteškoće s pokretanjem
- d) Poteškoće s govorom
- e) Nešto drugo: \_\_\_\_\_

10. Koliko dugo traju simptomi aure?

- a) Do 5 minuta
- b) 5 do 60 minuta
- c) Do 4 sata
- d) Do 24 sata
- e) 24 – 72 sata

11. Uzimate li neke lijekove protiv bolova u akutnom migrenskom napadu?

DA                      NE

Ako DA, koje: \_\_\_\_\_

Ako DA, koliko često i u kojoj dozi: \_\_\_\_\_

12. Prema Vašoj procjeni, narušavaju li Vam migrenski napadaji svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života?

- a) Da
- b) Ne

13. Prema Vašoj procjeni, u kojoj je mjeri aura u akutnom migrenskom napadaju utjecala na kvalitetu Vašeg života i svakodnevno funkcioniranje prije uvođenja profilaktičke terapije?

- a) Uopće ne
- b) U manjoj mjeri
- c) Umjereno
- d) Prilično
- e) Izrazito

14. Prije uvođenja profilaktičke terapije jeste li koristili lijekove za sprječavanje migrenskih napadaja?

- a) Nisam
- b) Jedan lijek
- c) Dva lijeka
- d) Tri i više lijekova

15. Koristite li sada profilaktičku terapiju za migrenu?

DA

NE

Ako DA, koju: \_\_\_\_\_

Ako DA, napišite mjesečnu dozu lijeka: \_\_\_\_\_

16. Smanjuje li Vam se učestalost napadaja migrene korištenjem profilaktičke terapije?

- a) Da, više od 50% u odnosu na ranije
- b) Da, manje od 50% u odnosu na ranije
- c) Ne, imam jednako učestale glavobolje kao prije
- d) Ne, imam veći broj migrenskih napadaja nego ranije

17. Smanjuje li Vam se učestalost pojavljivanja aure korištenjem profilaktičke terapije?

- a) Da, više od 50% u odnosu na ranije
- b) Da, manje od 50% u odnosu na ranije
- c) Ne, aura se pojavljuje kao i ranije

18. Imate li neku od neželjenih reakcija na profilaktičku terapiju za migrenu?

- a) Depresivno raspoloženje
- b) Iscrpljenost
- c) Porast tjelesne mase

- d) Zatvor
- e) Neku drugu: \_\_\_\_\_
- f) Nemam neželjenih reakcija

19. Prema Vašoj procjeni, koliko aura utječe na kvalitetu Vašeg života nakon početka korištenja profilaktičke terapije u odnosu na ranije?

- a) Uopće ne
- b) U manjoj mjeri
- c) Umjereno
- d) Prilično
- e) Izrazito
- f) Ne koristim profilaktičku terapiju

## Prilog 2. Upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane uz zdravlje SF-36

### SUBJEKTIVNA OCJENA ZDRAVLJA (SF - 36)

1. Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje (zaokružite jedan odgovor):

Izvršno	1
Vrlo dobro	2
Dobro	3
Zadovoljavajuće	4
Loše	5

2. U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje?

Puno bolje nego prije godinu dana	1
Malo bolje nego prije godinu dana	2
Otprilike isto kao prije godinu dana	3
Malo lošije nego prije godinu dana	4
Puno lošije nego prije godinu dana	5

Sljedeća pitanja se odnose na aktivnosti kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana. Je li Vas trenutno Vaše zdravlje ograničava u obavljanju tih aktivnosti? Ako DA, u kojoj mjeri?

	DA puno	DA malo	NE nimalo
3. Fizički naporne aktivnosti kao što su trčanje, podizanje teških predmeta	1	2	3
4. Umjereni naporne aktivnosti npr. pomicanje stola, boćanje, vožnja biciklom	1	2	3
5. Podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
6. Uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova)	1	2	3
7. Uspinjanje uz stepenice (jedan kat)	1	2	3
8. Saginjanje, klečanje, prigibanje	1	2	3
9. Hodanje više od 1 km	1	2	3
10. Hodanje oko pola km	1	2	3
11. Hodanje 100 m	1	2	3
12. Kupanje ili oblačenje	1	2	3

Jeste li u proteklih mjesec dana u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema zbog svojeg fizičkoga zdravlja? (zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
13. Skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
14. Obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
15. Niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
16. Imali ste poteškoća pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	1	2

Jeste li u proteklih mjesec dana imali neke od dolje navedenih problema na poslu ili pri obavljanju nekih drugih svakodnevnih aktivnosti zbog bilo kakvih emocionalnih problema? (npr. osjećaj depresije ili tjeskobe)

	DA	NE
17. Skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
18. Obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
19. Niste obavili posao ili neke druge aktivnosti onako pažljivo kao obično	1	2
20. U kojoj su mjeri u proteklih mjesec dana Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima ?		

Uopće ne	1
U manjoj mjeri	2
Umjereno	3
Prilično	4
Izrazito	5

21. Kakve ste tjelesne bolove imali u proteklih mjesec dana?

Nikakve	1
Vrlo blage	2
Blage	3
Umjerene	4
Teške	5
Vrlo teške	6

22. U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u proteklih mjesec dana ometali u vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)?

Uopće ne	1
Malo	2
Umjereno	3
Prilično	4
Izrazito	5

Sljedeća pitanja govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u proteklih mjesec dana.

Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali.

Koliko ste (se) vremena u proteklih mjesec dana: (zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	Stalno	Skoro uvijek	Dobar dio vremena	Povremeno	Rijetko	Nikada
23. Osjećali puni života	1	2	3	4	5	6
24. Bili vrlo nervozni	1	2	3	4	5	6
25. Osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedriti	1	2	3	4	5	6
26. Osjećali spokojnim i mirnim	1	2	3	4	5	6
27. Bili puni energije	1	2	3	4	5	6
28. Osjećali malodušnim i tužnim	1	2	3	4	5	6
29. Osjećali iscrpljenim	1	2	3	4	5	6
30. Bili sretni	1	2	3	4	5	6
31. Osjećali umornim	1	2	3	4	5	6

32. Koliko su Vas u proteklih mjesec dana vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete rodbini, prijateljima itd.)?

Stalno	1
Skoro uvijek	2
Povremeno	3
Rijetko	4
Nikada	5

Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji

	Potpuno točno	Uglavnom točno	Ne znam	Uglavnom netočno	Potpuno netočno
33. Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
34. Zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	1	2	3	4	5
35. Mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
36. Zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

<b>pitanje</b>	<b>dimenzija</b>	<b>profil</b>
3. Fizički naporne aktivnosti 4. Umjereno naporne aktivnosti 5. Podizanje ili nošenje torbe 6. Uspinjanje uz stepenice (više katova) 7. Uspinjanje uz stepenice (jedan kat) 8. Saginjanje, klečanje, prigibanje 9. Hodanje više od 1 km 10. Hodanje oko pola km 11. Hodanje 100 m 12. Kupanje ili oblačenje	fizičko funkcioniranje (PF)	<b>fizičko zdravlje (PCS)</b>
13. Skratili ste vrijeme 14. Obavili ste manje 15. Niste mogli obavljati 16. Imali ste teškoća	ograničenje zbog fizičkih teškoća (RP)	
21. Jačina bolova 22. Utjecaj bolova	tjelesni bolovi (BP)	
1. Subjektivni osjećaj zdravlja 33. Razbolim se lakše nego drugi 34. Zdrav sam kao i drugi 35. Pogoršanje zdravlja 36. Odlično zdravlje	percepcija općeg zdravlja (GH)	
23. Osjećali se puni života 27. Bili puni energije 29. Osjećali se iscrpljenim 31. Osjećali se umornim	vitalnost i energija (VT)	<b>psihičko zdravlje (MCS)</b>
20. Društvene aktivnosti 32. Ometanje društvenih aktivnosti	socijalno funkcioniranje (SF)	
17. Skratili ste vrijeme 18. Obavili ste manje 19. Niste obavili aktivnosti	ograničenje zbog emocionalnih teškoća (RE)	
24. Bili ste vrlo nervozni 25. Osjećali se potištenim 26. Osjećali se spokojnim i mirnim 28. Osjećali se malodušnim i tužnim 30. Bili ste sretni	psihičko zdravlje (MH)	

**Prilog 3. Upitnik o ispitivanju utjecaja glavobolje na sposobnost obavljanja zadataka i svakodnevno funkcioniranje HIT-6**

# HIT-6™ TEST O UTJECAJU GLAVOBOLJE

Ovaj upitnik je napravljen da Vam pomogne opisati i izraziti kako se osjećate i što ne možete raditi zbog glavobolja.

**Da biste ispunili upitnik, molimo Vas da označite križićem Vaš odgovor na svako pitanje.**

**1. Kad imate glavobolje, koliko često Vam je bol vrlo jaka?**

Nikada     Rijetko     Povremeno     Vrlo često     Uvijek

**2. Koliko često Vas glavobolje ograničavaju u obavljanju uobičajenih svakodневnih aktivnosti, uključujući kućanske poslove, rad na poslu, u školi ili društvene aktivnosti?**

Nikada     Rijetko     Povremeno     Vrlo često     Uvijek

**3. Kad imate glavobolju, koliko često poželite prileći?**

Nikada     Rijetko     Povremeno     Vrlo često     Uvijek

**4. Koliko često ste se u protekla 4 tjedna zbog glavobolja osjećali preumornima za rad ili za svakodnevne aktivnosti?**

Nikada     Rijetko     Povremeno     Vrlo često     Uvijek

**5. Koliko često ste u protekla 4 tjedna osjećali da Vam je dosta svega ili ste bili iznervirani zbog glavobolja?**

Nikada     Rijetko     Povremeno     Vrlo često     Uvijek

**6. Koliko često su Vam u protekla 4 tjedna glavobolje ograničavale sposobnost da se koncentrirate na posao ili svakodnevne aktivnosti?**

Nikada     Rijetko     Povremeno     Vrlo često     Uvijek.

STUPAC 1	STUPAC 2.	STUPAC 3	STUPAC 4	STUPAC 5
(6bodova)	(8 bodova)	(10 bodova)	(11 bodova)	(13 bodova)

**Ukupan zbroj bodova: \_\_\_\_\_**

Veći broj bodova pokazuje veći utjecaj glavobolja na Vaš život.

Raspon ukupnog broja bodova: 36-78.