

Principi farmakološkog liječenja migrene na temelju znanstvenih dokaza

Principles of Pharmacological Treatment of Migraine Based on Scientific Evidence

DAVOR JANČULJAK

Klinika za neurologiju KBC Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

SAŽETAK _____Liječenje migrene prilagođeno je individualnim potrebama bolesnika. Kako bi se izbjegao nasumičan izbor lijekova, treba odabrati lijek koji ima pouzdanu učinkovitost u zaustavljanju glavobolje i popratnih simptoma, koji je dobro podnošljiv i ne utječe na komorbiditete. Farmakološko liječenje može biti usmjereno samo na abortivnu akutnu terapiju ako se migrena rijetko javlja, nema teži klinički oblik i ne uzrokuje značajne poremećaje dnevnih životnih aktivnosti. Ako je onesposobljenost blaga, prvi lijek izbora može biti nesteroidni antireumatik, jednostavni ili kombinirani analgetik. U slučaju jače onesposobljenosti može se odmah dati specifični analgetik iz razreda triptana, koji se također daju u slučaju neuspjeha prve linije akutnog liječenja migrene blažeg intenziteta. Profilaktičko liječenje migrene treba započeti kod učestalih epizodnih i kroničnih oblika migrene i neuspjeha akutne terapije koji se dokumentiraju praćenjem u dnevniku glavobolje. Prva linija liječenja prema dostupnosti lijekova u Hrvatskoj su oralni nespecifični profilaktici iz razreda betablokatora (propranolol i metoprolol) i antiepileptika (topiramata), a u drugoj liniji triciklički antidepresivi (amitriptilin). Ako je terapija neuspješna nakon dva pokušaja liječenja s dva različita oralna profilaktika u bolesnika koji imaju najmanje 4 dana migrene mjesečno, prema stručnim smjernicama treba propisati specifičnu profilaktičku terapiju – monoklonska antitijela na calcitonin gen-povezani peptid (CGRP) (fremanezumab ili galkanezumab) ili na receptor CGRP (erenumab). Specifični profilaktici za migrenu imaju prednost u odnosu na nespecifične: jednostavnu uporabu, brzi početak djelovanja, postojanu učinkovitost, bolju podnošljivost i sigurnosni profil.

KLJUČNE RIJEČI: migrena, farmakoterapija, medicina temeljena na dokazima

SUMMARY _____Migraine treatment is tailored to the individual needs of the patient. To avoid random drug selection, a drug that has reliable efficacy in stopping headaches and accompanying symptoms, that is well tolerated and does not affect comorbidities, should be selected. Pharmacological treatment can be directed only to abortive acute therapy if the migraine is rare, has no more severe clinical features and does not cause significant disturbances of daily life activities. If the disability is mild, the first drug of choice may be a nonsteroidal antirheumatic, simple or combined analgesic. In case of severe disability, a specific analgesic from the triptan class can be given immediately, which is also given in case of the first line failure of acute treatment in milder migraine. Prophylactic treatment of migraine should be initiated with frequent episodic and chronic forms of migraine and failure of acute therapy documented by the headache diary. The first line of treatment according to the availability of drugs in Croatia are oral nonspecific prophylactics: beta-blockers (propranolol and metoprolol) and anticonvulsant (topiramate), and in the second line tricyclic antidepressant (amitriptyline). If therapy fails after two attempts at treatment with two different oral prophylactics in patients with at least 4 days of migraine per month, specific prophylactic therapy should be prescribed according to professional guidelines - monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide (CGRP) (fremanezumab or galcanezumab) / CGRP receptor (erenumab). Specific migraine prophylactics have an advantage over non-specific ones: easy to use, fast onset of action, consistent efficacy, better tolerability and safety profile.

KEY WORDS: migraine, pharmacotherapy, evidence-based medicine

→ **Opći pristup liječenju bolesnika s migrenom**

Prije početka liječenja u bolesnika sa sumnjom na migrensku glavobolju potrebno je potvrditi dijagnozu migrene i odrediti o kojem se kliničkom obliku radi. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih kriterija postavljenih u 3. izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja (1). Uz epizodne oblike migrene važno je prepoznati kroničnu migrenu, a uz to utvrditi je li udružena s ovisnošću o

prekomjernom uzimanju do tada uzimanih analgetika. Važno je voditi dnevnik glavobolje kako bi se procijenila ne samo učinkovitost dotadašnje analgetske terapije već i identificirala frekvencija glavobolje. Ako se migrenska glavobolja javlja rijetko, bit će obično dovoljna akutna abortivna terapija, a ako se radi o učestalijoj, dugotrajnoj glavobolji, koja može biti praćena neugodnim prolaznim neurološkim ili vegetativnim simptomima, potrebno je uz akutnu abortivnu terapiju provesti profilaktičku

TABLICA 1. Lijekovi za liječenje akutnog napadaja migrene koji su dostupni u Republici Hrvatskoj (raspon pojedinačne doze u mg)

1. LINIJA	2. LINIJA	3. LINIJA
<p>Nesteroidni antireumatici po: acetilsalicilna kiselina (1000) ibuprofen (200 – 800) naproksen (275 – 825) diklofenak (50 – 100) ketoprofen (25 – 100) Paracetamol (1000 mg po/iv) Kombinirani analgetici: paracetamol + propifenazon + kofein + kodein (500 po) *Triptani: sumatriptan tbl (50 – 100 po), sprej (20 in) zolmitriptan tbl, odt (2,5 – 5 po) rizatriptan odt (5 – 10 po) eletriptan tbl (40 po)</p>	<p>**Triptani sumatriptan tbl (50 – 100 po), sprej (20 in) zolmitriptan tbl, odt (2,5 – 5 po) rizatriptan odt (5 – 10 po) eletriptan tbl (40 po)</p> <p>metamizol (1000 po/iv) (+) Antiemetici: #metoklopramid (10 po/im, iv) ^adomperidon odt (10 po)</p>	<p>***Opioidi: tramadol (50 – 100 po/im) tramadol + paracetamol (37,5 + 325 po)</p>

*prvi lijekovi izbora za umjerenu do jaku migrensku onesposobljenost

**drugi lijekovi izbora za blažu do umjerenu migrensku onesposobljenost ako nespecifični analgetici i nesteroidni antireumatici nisu učinkoviti, odnosno nisu podnošljivi u prvoj liniji

***opiode valja izbjegavati u liječenju migrene jer brzo izazivaju glavobolju ovisnu o uporabi analgetika, kratkoročna primjena tramadola ima opravdanost u refraktornoj migreni

[#]peroralni oblik ima blago analgetsko djelovanje, a jače je antiemetičko djelovanje u parenteralnom obliku – davanjem intravenoznim putem

(+) metamizol se može dati samostalno ili u kombinaciji s antiemetikom

^aprimarno za adolescente

po – per os, iv – intravenozno, im – intramuskularno, in – intranasalno (sprej), tbl – klasična tableta, odt – raspadljive tablete za usta (engl. *oral dispersible tablets*)

terapiju. Potrebno je također prepoznati komorbiditete koji ograničavaju primjenu terapije za migrenu kao i specifičnih stanja u kojima se bolesnik nalazi. Uz određivanje terapije treba eliminirati ili kontrolirati čimbenike koji okidaju migrenske napade. Plan svakog liječenja je individualan i zahtijeva suradnju bolesnika. Uz farmakoterapiju obuhvaća i nefarmakološke metode liječenja te higijensko-dijetetske mjere i promjene načina stila života.

Farmakoterapija akutnoga migrenskog napada

Za migrenu se koriste brojni analgetici za kupiranje akutnog napada. Izbor analgetika ovisi o težini napada, pridruženim simptomima kao što su mučnina i povraćanje, komorbidnim problemima i reakciji bolesnika na liječenje. Postoje dva pristupa u akutnom liječenju:

1. Postupni pristup – gdje se prvo ordiniraju nespecifični jednostavni analgetici (**acetilsalicilna kiselina** i **paracetamol**) ili nesteroidni antireumatici (**diklofenak**, **ibuprofen**, **naproksen**, **ketoprofen**) koji imaju visoku razinu dokaza učinkovitosti u migreni. Ako oni nisu učinkoviti ili izazivaju neželjene učinke, prelazi se na specifične analgetike (u Hrvatskoj su to **triptani**) ako nisu kontraindicirani.
2. Stratificirani pristup – koji je temeljen na bolesnikovom stupnju onesposobljenosti uslijed migrene. Ako je onesposobljenost blaga, koriste se nespecifični analgetici/nesteroidni antireumatici u prvoj liniji

liječenja, a ako je onesposobljenost umjerena do jaka, prvi su izbor u liječenju specifični lijekovi triptani ako ne postoje kontraindikacije zbog komorbiditeta.

U sustavu hrvatskoga zdravstvenog osiguranja u smjernici za propisivanje **triptana** na recept traži se da to bude na prijedlog neurologa.

Mogućnosti izbora analgetika u Hrvatskoj u liječenju akutnog napada migrene prikazane su u tablici 1.

Ako je uz migrensku glavobolju izražena mučnina i povraćanje, uz antiemetike i rehidraciju treba dati parenteralne pripravke nespecifičnih i/ili specifičnih analgetika (npr. **metamizol**).

Važno je kontrolirati frekvenciju uzimanja analgetika (osobito bezreceptnih kombiniranih pripravaka) da bi se izbjegla pojava glavobolje ovisne o prekomjernom uzimanju lijekova. Opioidi brzo izazivaju glavobolju ovisnu o analgeticima, već nakon nekoliko tjedana primjene, stoga se izbjegavaju u akutnoj terapiji migrene, osim kao zadnja linija liječenja refraktorne migrene.

Specifični analgetici u abortivnoj terapiji migrenskog napada

Triptani su selektivni agonisti serotoninских receptora razreda 1B i 1D, koji svoje specifično djelovanje u migrenskom napadu postižu inhibicijom procesa u neurovaskularnoj upali u trigeminovaskularnom kompleksu. Preko 70 % bolesnika povoljno reagira na njihovu uporabu u migrenskom napadu. Ako se učinak ne postigne jednim

TABLICA 2. Specifični analgetici za akutno liječenje migrene

SKUPINE LJEKOVA	GENERIČKO IME LJEKA	ČILJNO MJESTO DJELOVANJA LJEKA	DNEVNE DOZE (mg)	POČETAK AKCIJE (min)	PODNOŠLJIVOST/ NUSPOJAVE	NAPOMENE	
AGONISTI SEROTONINSKIH (5-HT) RECEPTORA	sumatriptan	5-HT _{1B/1D}	po 50 – 200	30 – 60	Parestezije, crvenilo, blaga prolazna ukočenost vrata, pritisak u prsima. Kontraindikacija: koronarna bolest srca, moždani udar, nekontrolirana hipertenzija. Oprez: MAO inhibitori (pauza 2 tjedna), ergoti (fazmak 24 h).	Jedini triptan u parenteralnom obliku (supkutano), indiciran je i u akutnom napadaju cluster glavobolje, zamjenski i intranazalni sprej.	
			in 20 – 40, 10 ⁴ sc 6 – 12	10 – 15 30 – 60			
	zolmitriptan	5-HT _{1B/1D}	#po 2,5 – 10	45	Kontraindikacija: koronarna bolest srca, moždani udar, nekontrolirana hipertenzija. Oprez: MAO inhibitori (pauza 2 tjedna), ergoti (fazmak 24 h).	Specifična kontraindikacija: WPW sindrom. Doza od 10 mg po u ak. napadaju epiz. cluster glavobolje.	
			in 5 – 10	10 – 15			
	rizatriptan	5-HT _{1B/1D}	#po 10 – 20	30 – 120	S propranololom davanje u manjoj dozi od 5 mg, u RH nije dostupna klasična tableta od 5 i 10 mg.	Izlučivanje samo preko CYP3A4. Mogu se davati MAO inhibitori bez pauze.	
	Triptani	eletriptan	5-HT _{1B/1D/1F}	po 40 – 80	< 60	manje nuspojave	manje nuspojave
		almotriptan	5-HT _{1B/1D}	po 12,5 – 25	60 – 180	manje nuspojave, profilaksa menstrualne migrene	manje nuspojave, profilaksa menstrualne migrene
	naratriptan	5-HT _{1B/1D}	po 2,5 – 5	60 – 180	manje nuspojave, profilaksa menstrualne migrene	manje nuspojave, profilaksa menstrualne migrene	
	frovotriptan	5-HT _{1B/1D}	po 2,5 – 5	60 – 120	Uzima se samo u jednoj od 3 navedene doze u 24 h. Ne uzimati dozu od 200 mg s betablokatorima (bradikardija). Može se dati osobama koje imaju kontraindikacije za triptane.	Česta uporaba ergota izaziva ovisnost, odnosno glavobolju ovisnu o prekomjernoj uporabi analgetika. Detoksikacija se provodi postupno, često je potrebna hospitalizacija.	
Ditani	lasmiditan	5-HT _{1F}	po 50/100/200 u jednoj dozi	30 – 60*	Vrtoglavica, sedacija, umor, mišićna slabost. Oprez: ne dati 8 h prije vožnje i upravljanje strojevima.	Uzima se samo u jednoj od 3 navedene doze u 24 h. Ne uzimati dozu od 200 mg s betablokatorima (bradikardija). Može se dati osobama koje imaju kontraindikacije za triptane.	
ALKALOIDI RAŽENE GLAVICE (Ergoti)	ergotamin	5-HT, DA i NA receptori	sl 2 – 6/dan, 10/tj	varijabilan	Mučnina, povraćanje, parestezija, mišićna slabost. Kontraindikacija: koronarna bolest srca, moždani udar, nekontrolirana hipertenzija, sepsa.	Česta uporaba ergota izaziva ovisnost, odnosno glavobolju ovisnu o prekomjernoj uporabi analgetika. Detoksikacija se provodi postupno, često je potrebna hospitalizacija.	
	dihidroergotamin	5-HT _{1A/1B/1D/1F/2A/2C/3} Receptor DA _{1D/2}	iv 1 – 2/dan, 6/tj. im 1 – 3/dan, 6/tj. in 1 – 3/dan, 4/tj.	5 15 – 30 brz	Mučnina, somnolencija. Kontraindikacija: jaki inhibitori CYP3A4.	Druga doza 50 ili 100 mg u istom danu nakon 2 h. Može se dati osobama koje imaju kontraindikacije za triptane.	
ANTAGONISTI CGRP RECEPTORA (Gepanti)	ubrogepant	Receptor CGRP	po 50 – 200	?	Mučnina, preosjetljivost na lijek.	Uzima se samo u jednoj dozi u 24 h. Može se dati osobama koje imaju kontraindikacije za triptane.	
	rimegepant	Receptor CGRP	#po 75	?			

Masnim slovom označeni su preparati triptana koji su registrirani i dostupni u Republici Hrvatskoj. Kurzivom označeni preparati nisu dostupni u Republici Hrvatskoj (RH).

#uz standardnu tabletu triptana postoji raspadljiva tableta za usta, u slučaju rimegepanta postoji samo raspadljiva tableta za usta, *lasmiditan u dozi 100 i 200 mg, A – priprevak spreja od 10 mg za adolescente nije dostupan u RH, po – per os, in – intranazalni sprej, im – intramuskularno, iv – intravenoski, sl – sublingvalno, sc – supkutano, tj – tjedan, CGRP – kalcitonin gen-povezani peptid, MAO – monoaminoooksidaza, 5-HT – serotonin, DA – dopamin, NA – noradrenalin, WPW – Wolff-Parkinson-White

TABLICA 3. Oralni profilaktici u profilaksi epizodne migrene (raspon dnevne doze u mg)

1. LINIJA	2. LINIJA	3. LINIJA
Betablokatori: *propranolol (40 – 240) *metoprolol (50 – 200)	Triciklički antidepresivi: *amitriptilin (50 – 150)	acetilsalicilna kiselina (300 mg)
Antiepileptici: **topiramet (25 – 100) *valproat (500 – 1500)	Dualni antidepresivi: venlafaksin (75 – 150)	Antiepileptici: gabapentin (1200 – 1600) lamotrigin (50 – 100) levetiracetam (500 – 2000)
Blokatori Ca kanala: ***flunarizin (5 – 10)	Betablokatori: atenolol (50 – 200) bisoprolol (5 – 10) ***timolol (20 – 60)	Antihipertenzivi: kandesartan (16 – 32) lizinopril (10 – 20)
	Nesteroidni antireumatik: ^^naproksen (550 – 1100)	Antihistaminici: ***ciproheptadin (4 – 8)
		Antagonist serotonina: ***metizergid (4 – 12)
		Suplementi: riboflavin (400) koenzim Q10 (300) Mg (300 – 600)

*Lijekovi koji su registrirani za profilaksu migrene u Republici Hrvatskoj i mogu se propisivati za indikaciju migrene na teret HZZO-a.

**Lijek koji je registriran za profilaksu migrene u Republici Hrvatskoj, ali se prema smjernici ne može propisati na teret HZZO-a za indikaciju migrene.

***Lijekovi, odnosno pripravci koji nisu dostupni u Republici Hrvatskoj.

Ostali lijekovi su dostupni u Republici Hrvatskoj za liječenje drugih bolesti, ali nisu registrirani za indikaciju migrene.

*Ne preporučuje se za profilaksu migrene u žena u fertilnoj dobi ako postoje druge mogućnosti liječenja.

^za kratkotrajnu profilaksu menstrualne migrene

triptanom, postoji mogućnost da će bolesnik reagirati na drugi triptan jer se oni razlikuju u svojim farmakološkim svojstvima. Zbog jakog vazokonstriktornog djelovanja kontraindicirani su u kardioloških, cerebrovaskularnih bolesnika i osoba s nereguliranom hipertenzijom (2). U tablici 2. nalazi se prikaz svih sedam triptana, a četiri od njih (**sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan i eletriptan**) registrirani su u Hrvatskoj.

Alkaloidi žiška (ergotamin i dihidroergotamin) su prije pojave triptana bili jedini specifični analgetici za migrenu. Danas su zbog svojih nuspojava i varijabilne učinkovitosti napušteni u Hrvatskoj, ali još su značajno prisutni u SAD-u i mnogim zemljama svijeta.

Ditani (lasmiditan) su selektivni agonisti serotoninog receptora razreda 1F. Nemaju vazokonstriktorski učinak pa su pogodna zamjena za triptane u kardioloških, cerebrovaskularnih i hipertenzivnih bolesnika. Nisu registrirani u Europi (3).

Gepanti (ubrogepant i rimegepant) su nova klasa lijekova malih molekula antagonista receptora CGRP koji se za razliku od monoklonskih antitijela na CGRP za sada koriste samo u akutnom liječenju migrene. Nisu registrirani u Europi (3).

Profilaktičko liječenje migrene

Indikacije za profilaktičko liječenje migrene

Indikaciju za početak profilaktičke terapije migrene

postavlja kliničar u dogovoru s bolesnikom. Pritom je ključni kriterij kliničko obilježje migrene koje utječe na kvalitetu života bolesnika, uz učinkovitost i podnošljivost dosadašnje abortivne terapije i prisutnost komorbiditeta.

Osnovno kliničko obilježje u bolesnika s epizodnom migrenom koje treba razmotriti pri odluci da se uvede nespecifični oralni profilaktik, povećana je frekvencija napada migrene. U eri prije pojave specifičnih profilaktika za migrenu bilo je dovoljno da bolesnik ima više od dva napada (u nekim smjericama 4 i više) mjesečno migrene nedefiniranog trajanja da bi se bolesniku predložio profilaktik (2, 4, 5). Kao pomoćni kriterij navodilo se trajanje pojedinačnog napada migrene duže od 48 sati (2). Sada se kao kriterij za uvođenje migrenske profilakse u epizodnoj i kroničnoj migreni ne navodi broj napada, već dokumentirana pojava 4 kalendarska dana migrenske glavobolje mjesečno koji se mogu javiti svaki zasebno u odvojenom napadu ili skupno zaredom u jednom ili više napada (6).

Neovisno o frekvenciji migrenskih dana treba razmotriti sljedeće čimbenike kod donošenja odluke o uvođenju profilakse:

- reakcija bolesnika na abortivnu terapiju migrenskih napada, uključujući nepodnošljivost lijekova i pogoršanje komorbiditeta te razvoj ovisnosti o analgeticima,
- prisutnost neuobičajenog oblika migrene (hemiplegična migrena, migrena moždanog debla, prolongirana aura u

TABLICA 4. Pregled specifičnih profilaktika u migreni: monoklonska antitijela na CGRP i na receptor CGRP

	FREMANEZUMAB ¹⁷	ERENUMAB ¹⁸	GALKANEZUMAB ¹⁹	#EPTINEZUMAB ²⁰
Primjena	potkožna injekcija	potkožna injekcija	potkožna injekcija	intravenska infuzija
Doziranje	225 mg mjesečno, 675 mg tromjesečno	70 ili 140 mg/4 tjedna	120 mg mjesečno (1. doza 2 × 120 mg)	100 ili 300 mg tromjesečno
Tip monoklonskog antitijela	humanizirano IgG2Δa	humano IgG2	humanizirano IgG4	humanizirano IgG1
Ciljno mjesto	CGRP ligand	CGRP receptor	CGRP ligand	CGRP ligand
Poluživot	30 dana	28 dana	27 dana	27 dana
Najčešće nuspojave	lokalne reakcije na mjestu uboda	preosjetljivost na lijek lokalne reakcije na mjestu uboda mišićni spazmi pruritus konstipacija	lokalne reakcije na mjestu uboda vertigo pruritus konstipacija	preosjetljivost na lijek nazofaringitis

IgG – imunoglobulin G, CGRP – peptid povezan s kalcitoninskim genom

*Lijek nije registriran u Europskoj uniji ni Republici Hrvatskoj

Prilagođeno prema ref. 17. – 20.

migreni ili migrenski infarkt),

- poremećena kvaliteta života, poslovne obaveze ili školovanje bolesnika zbog nepodnošljivih napada ili značajno ometanje njegovih dnevnih aktivnosti zbog migrene,
- preferencija bolesnika, odnosno želja za što manjim brojem akutnih napada migrene.

Prisutnost najmanje jednog od navedenih kriterija dovoljna je da se započne profilaksa nespecifičnim profilaktikom u epizodnoj i kroničnoj migreni.

Opći principi provođenja profilaktičkog liječenja migrene

Ako bolesnik ima epizodnu migrenu, liječenje treba započeti nespecifičnim oralnim profilaktikom. Prvenstveno treba izabrati liječenje lijekovima koji imaju najvišu razinu učinkovitosti utemeljenu na dokazima vodeći računa o dostupnosti lijeka, komorbiditetima i demografskim obilježjima bolesnika (spol i dob). Prema europskim smjernicama u prvu liniju profilaktičkog liječenja spadaju betablokatori **propranolol** i **metoprolol**, blokator Ca kanala **flunarizin** te antiepileptici **topiramat** i **valproat** (7).

Ako je u pitanju bolesnica u reproduktivnoj dobi, treba izbjegavati primjenu valproata, a ako nema drugog izbora, treba posavjetovati bolesnicu u vezi planiranja trudnoće i/ili zaštititi je kontracepcijom (8).

Nakon odabira profilaktika treba započeti liječenje s malom

dozom lijeka i povećavati dok se ne postigne klinički učinak u redukciji frekvencije migrenskih dana ili dok neželjeni događaji ne ograniče dozu.

Prva procjena učinka liječenja (smanjenje frekvencije migrene barem 30 %) obično se može učiniti 6 tjedana do 2 mjeseca nakon početka liječenja, a učinak se može pokušati poboljšati povećanjem doze do maksimalne dozvoljene do kraja trećeg mjeseca liječenja. Ako frekvencija migrene bude manja za najmanje 50 %, postignut je cilj profilaktičkog liječenja i ono se može završiti, ali i produljiti za još 3 mjeseca radi održavanja povoljnog učinka.

Ako se nakon 3 mjeseca profilakse ne smanji frekvencija epizodne migrene za barem 50 %, profilaksa se smatra neuspješnom i prekida se liječenje dosadašnjim profilaktikom. Profilaksa se može smatrati neuspješnom i zbog nemogućnosti uzimanja profilaktika zbog komorbiditeta, nepodnošljivosti ili lošeg pridržavanja režima doziranja.

Tada se može započeti liječenje novim profilaktikom iz druge klase lijekova iz prve linije liječenja, a ako to nije moguće, lijekom iz druge ili treće linije liječenja.

U bolesnika s kroničnom migrenom mogu se koristiti peroralni profilaktici koji su registrirani za profilaksu epizodne migrene, kako bi se smanjenjem frekvencije napadaja kronična migrena preobrazila u epizodnu migrenu. Ako oralni profilaktici nisu uspješni u liječenju

TABLICA 5. Europske smjernice⁶ za kliničku primjenu monoklonskih antitijela (Mab) na CGRP i CGRP receptor u profilaksi migrene

KLINIČKI OBLIK MIGRENE	NEUSPJEŠNA PRETHODNA PROFILAKTIČKA TERAPIJA	ISTOVREMENO LIJEČENJE S DRUGIM PROFILAKTICIMA	PRESTANAK TERAPIJE Mab	PRISUTNOST GLAVOBOLJE OVISNE O PREKOMJERNOJ UPORABI LIJEKOVA	POTENCIJALNI RIZIK**** / MJERE OPREZA I KONTRAINDIKACIJE
Epizodna (najmanje 4 dana migrenske glavobolje mjesečno)	Liječenje započeti nakon najmanje dva neuspješna* pokušaja liječenja s profilakticima	EM: Prekinuti davanje dosadašnjeg profilaktika, osim ako u anamnezi postoji podatak o ranijoj kroničnoj migreni.	6 – 12 mjeseci nakon početka terapije ako se procijeni da je učinkovita**	Liječenje Mab može se započeti i bez prethodne detoksikacije od analgetika.***	trudnoća, dojenje, ovisnost o alkoholu i opojnim drogama, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, teški psihički poremećaj
Kronična (najmanje 15 dana glavobolje mjesečno, od toga najmanje 8 dana migrene i/ili glavobolje koja reagira na triptane)		KM: Unatoč postojećoj neuspješnoj oralnoj profilaksi, uvesti Mab usporedno s oralnim profilaktikom, a zatim postupno izostaviti oralni profilaktik kada se postigne povoljan učinak. Prekinuti terapiju botulin toksinom A prije početka terapije Mab. U određenim slučajevima kada se procijeni da treba poboljšati povoljan učinak Mab na migrenu, uz Mab mogu se dodati oralni profilaktici.			

EM – epizodna migrena, KM – kronična migrena, CGRP – peptid povezan s kalcitoninskim genom, Mab – monoklonska antitijela

Smjernice se odnose na fremanezumab, erenumab i galcanezumab.

*neučinkovitost profilaktika, nemogućnost uzimanja profilaktika zbog komorbiditeta, nepodnošljivosti ili lošeg pridržavanja režima doziranja

**Radi procjene učinkovitosti terapije koja se mjeri redukcijom frekvencije migrenske glavobolje, preporučuje se provedba liječenja najmanje 3 mjeseca.

***Osim u slučaju ovisnosti o barbituratima kada prvo treba provesti detoksikaciju.

****Prisutnost vezujućih/neutralizirajućih antitijela na Mab ne predstavlja rizik za učinkovitost Mab u liječenju migrene te ih nije potrebno monitorirati u kliničkoj praksi.

bolesnika s kroničnom migrenom, može se primijeniti parenteralna aplikacija **botulin toksina tipa A**.

Nakon neuspjeha profilaktičkog liječenja epizodne migrene s dva ili više oralna profilaktika ili kronične migrene s najmanje dva oralna profilaktika i/ili botulin toksinom tipa A, treba razmotriti specifično profilaktičko liječenje s monoklonskim antitijelima na CGRP/receptor CGRP (6).

Oralni profilaktici za profilaktičko liječenje migrene

Detaljan prikaz lijekova prema kvaliteti znanstvenih dokaza učinkovitosti i načinu njihove primjene u kliničkoj praksi nalazi se u tablici 3.

Betablokatori. Najkvalitetniji dokazi o učinkovitosti u sprječavanju epizodne migrene dostupni su za **propranolol** i **metoprolol**. Dokazi o profilaktičkim učincima drugih beta blokatora manje su dobro potvrđeni (9).

Antiepileptici. Učinci **topiramata** u profilaksi epizodne migrene dokazani su u brojnim randomiziranim studijama (10). Zbog svojih teratogenih svojstava kod žena u fertilnoj dobi, **valproična kiselina** može se propisati samo ako nije mogući drugi oblik profilakse i nakon osiguranja sigurne kontracepcije (8). **Lamotrigin** je učinkovit u smanjenju učestalosti napada u bolesnika s migrenom s aurom, ali ne

i bez aure (11).

Blokatori kalcijevih kanala. Jedini blokator kalcijevih kanala koji ima siguran učinak i koristi se u prvoj liniji profilakse epizodne migrene je **flunarizin**. Nije registriran u Hrvatskoj.

Antidepresivi. Amitriptilin je triciklički antidepresiv koji ima dobar učinak u profilaksi epizodne migrene, ali i u profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa gdje je lijek prvog izbora (12). Idealan je za profilaksu glavobolja gdje se uz migrenu javljaju i nemigrenske glavobolje, osobito one koje imaju elemente neuropatske boli.

Antidepresivi, selektivni inhibitori pohrane serotonina nisu učinkoviti u profilaksi migrene.

Antidepresivi, inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina (dualni antidepresivi) koriste se u liječenju neuropatske boli i profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa, a jedino za **venlafaksin** postoje dvije manje kontrolirane studije koje potvrđuju dobar učinak i u profilaksi epizodne migrene (13). **Nesteroidni protuupalni lijekovi.** U menstrualnoj migreni, ako bolesnice imaju redoviti menstrualni ciklus, postoji mogućnost kratkotrajne profilakse uz primjenu **naproksena** počevši 2 dana prije očekivanog početka migrene, ukupno 6 do 7 dana (14).

Profilaksa kronične migrene botulin toksinom A

Prema smjernicama Europske federacije za glavobolje profilaksa kronične migrene **botulin toksinom A** je vrlo učinkovita i dobro podnošljiva metoda liječenja (15). Prema stručnim smjernicama u Hrvatskoj, s obzirom na omjer troškova i korisnosti liječenja, botulin toksin tip A može se koristiti u drugoj liniji profilaktičkog liječenja kronične migrene tek nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dva oralna profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja (16).

Specifično profilaktičko liječenje učestale epizodne i kronične migrene monoklonskim antitijelima na kalcitonin gen-povezani peptid (CGRP) i njegov receptor

Ciljno mjesto i farmakološko djelovanje monoklonskih antitijela na CGRP u migreni

Kalcitonin-gen povezani peptid (CGRP) je ključna molekula u okidanju migrenskog napada. Migrenski napad inicira se na periferiji živčanog sustava u trigeminovaskularnom kompleksu gdje CGRP uz vazodilataciju uzrokuje neurogenu upalu, zbivanje koje izaziva podražaje boli u mozgu. Kako migrena napreduje, periferna senzitivacija trigeminalnoga ganglija potiče senzitivaciju sekundarnih moždanih struktura s posljedičnim pogoršanjem glavobolja i povećanom hiperekscitabilnošću.

Da bi ostvario svoju funkciju, CGRP se veže na transmembranski receptor koji se sastoji od tri podjedinice: *receptor activity-modifying protein 1* (RAMP1), *calcitonin-like receptor* (CLR) i *receptor component protein* (RCP). Monoklonska antitijela na molekulu CGRP (**fremanezumab**, **eptinezumab** i **galkanezumab**) ili na sam receptor (**erenumab**) zbog svoje velike molekularne težine ne prolaze krvno moždanu barijeru i djeluju periferno u trigeminovaskularnom kompleksu gdje reverzibilno blokiraju vezivanje molekule CGRP na specifični receptor. Zbog dugotrajnog poluvremena života, za razliku od drugih lijekova koji se koriste u profilaksi migrene, apliciraju se jednom mjesečno (fremanezumab, erenumab i galkanezumab) ili u nekim slučajevima kvartalno (fremanezumab i eptinezumab). Budući da su visokohumanizirana antitijela, imaju mali imunogeni potencijal, dobro se podnose i metaboliziraju te nemaju interakciju s drugim lijekovima.

Pregled postojećih monoklonskih antitijela na CGRP i receptor nalazi se u tablici 4. (17 – 20).

Metaanalize učinkovitosti i podnošljivosti monoklonskih antitijela na CGRP/CGRP receptor u profilaktičkoj terapiji epizodne i kronične migrene

Prema rezultatima metaanalize monoklonska antitijela na CGRP i CGRP receptor (fremanezumab, galkanezumab,

eptinezumab i erenumab) za preventivno liječenje epizodne migrene značajno smanjuju mjesečne migrenske dane od početne vrijednosti do završetka ispitivanja (ponderirana srednja razlika [WMD] = -1,44; 95 % CI = [-1,68 do -1,19]; $I^2 = 6\%$, $p < 0,00001$) i poboljšavaju stopu odgovora 50 % redukcije dana migrenske glavobolje mjesečno u usporedbi s placebo skupinom (RR = 1,51, 95 % CI = [1,37 do 1,66], $I^2 = 48\%$, $p < 0,00001$) (17). U istim studijama ova metaanaliza pokazuje da monoklonska antitijela značajno smanjuju broj dana uzimanja lijekova specifičnih za migrenu od početne vrijednosti do kraja ispitivanja (WMD = -1,28, 95 % CI = [-1,66 do 0,90], $I^2 = 77\%$, $p < 0,00001$) u usporedbi s placebo skupinom.

Nije bilo razlike u incidenciji nuspojava između skupine bolesnika na monoklonskim antitijelima i placebo skupine, osim veće incidencije boli na mjestu injiciranja u skupini koja je primala lijek (21).

Metaanaliza u skupini bolesnika s kroničnom migrenom pokazala je da su monoklonska antitijela na CGRP i CGRP receptor (fremanezumab, galkanezumab i erenumab) značajno smanjila mjesečne migrenske dane od početka ispitivanja u usporedbi s 3. mjesecom primjene lijeka (WMD = -2,03, 95 % CI = [-2,55 do -1,51], $I^2 = 0\%$, $p < 0,00001$) i poboljšala stopu odgovora 50 % (OR = 2,42, 95 % CI = [2,04 do 2,87], $I^2 = 0\%$, $p < 0,00001$) te stopu odgovora 75 % (OR = 1,95, 95 % CI = [1,30 do 2,91], $I^2 = 0\%$, $p = 0,001$) redukcije dana migrenske glavobolje mjesečno u usporedbi s 3. mjesecom primjene lijeka u odnosu na placebo (22). Također, u ovoj metaanalizi broj dana uzimanja lijekova specifičnih za migrenu od početka ispitivanja do 3. mjeseca primjene lijeka je značajno manji (WMD = -2,19, 95 % CI = [-2,59 do -1,80], $I^2 = 0\%$, $p < 0,00001$) u usporedbi s placebo skupinom. Nije bilo razlike u incidenciji nuspojava između skupine bolesnika na monoklonskim antitijelima i placebo skupine, osim veće incidencije nelagode na mjestu injiciranja u skupini koja je primala lijek (22).

Indikacije za primjenu monoklonskih antitijela na CGRP i CGRP receptor u profilaktičkom liječenju migrene

Jedini zakonski obavezno zadovoljeni kriterij za početak terapije monoklonskim antitijelima na CGRP i CGRP receptor koje je odobrila Europska agencija za lijekove je postojanje najmanja 4 dana migrenske glavobolje u mjesec dana prije početka liječenja u odraslih bolesnika s migrenom. Tu je indicaciju prihvatio HZZO za uvrštavanje **fremanezumaba**, **galkanezumaba** i **erenumaba** na dopunsku listu lijekova u Hrvatskoj na preporuku specijaliste neurologa. Moguće je dakle započeti specifičnu profilaksu učestale epizodične i kronične migrene i bez prve linije profilakse nespecifičnim oralnim profilakticima ili botulin toksinom A. Međutim, pri takvoj odluci kliničar treba voditi računa o racionalnom propisivanju terapije, dostupnosti lijeka i educiranosti

bolesnika, preferiranju oralnog prema parenteralnom obliku davanja lijekova i financijskim učincima za bolesnika i zdravstveni sustav.

U Europskim smjernicama (tablica 5.) prema mišljenju stručnjaka potrebno je prije početka davanja monoklonskih antitijela na CGRP i CGRP receptor provesti najmanje dva neuspješna davanja oralnih profilaktika za epizodičnu migrenu, a za kroničnu migrenu osim oralnih profilaktika dolazi u obzir i prethodna neuspješna aplikacija botulin toksina A (6). Ova je preporuka potkrijepljena uvjerljivim dokazima iz kliničkih studija za fremanezumab, galkanezumab i erenumab (23 – 27).

Radi izbjegavanja pogoršanja nakon isključenja dosadašnjega oralnog profilaktika u bolesnika koji ima ili je ranije imao kroničnu migrenu, stajalište je europskih stručnjaka da se oni ne ukidaju naglo kod početka terapije monoklonskim antitijelom, nego postupno kada se pokaže pozitivan klinički učinak nove terapije. Izuzetno se uz monoklonsko antitijelo na CGRP i CGRP receptor može naknadno dodati oralni profilaktik ako se unatoč redukciji broja napadaja bolesniku nedovoljno poboljšava kvaliteta života (6).

Povoljni učinak monoklonskog antitijela primjećuje se u prvim tjednima nakon davanja lijeka. Ako nema učinka u prvom mjesecu nakon davanja lijeka, isti lijek valja ponoviti još jednom ili dva puta u razmacima od mjesec dana, odnosno kvartalno. Ako je nakon tog razdoblja učinak lijeka dobar, treba ga ponavljati najmanje 6 mjeseci, a u nekim slučajevima i do 12 mjeseci (6).

U kontroliranim studijama s monoklonskim antitijelima na CGRP i CGRP receptor u prevenciji migrene bili su uključeni i bolesnici koji su uz migrenu imali glavobolju zbog prekomjerne uporabe analgetika. *Post hoc* analize pokazuju da su monoklonska antitijela jednako učinkovita u bolesnika bez obzira na prisutnost ovisnosti o analgeticima, a i da se ovisnost o analgeticima brzo smanjuje (28, 29). Budući da su bolesnici koji su imali ovisnost o barbituratima bili isključeni iz studija, preporuka je da se prije uvođenja monoklonskih antitijela obavi odvikavanje od barbiturata (6).

U bolesnika s migrenom preporučuje se izbjegavanje monoklonalnih antitijela protiv CGRP u trudnica ili dojilja, kod osoba koje zlorabe alkohol ili opojne droge, bolesnika s kardio i cerebrovaskularnim bolestima te s teškim mentalnim poremećajima (6).

Vezujuća i neutralizirajuća antitijela na monoklonska antitijela na CGRP i CGRP receptor pojavljuju se rijetko u

bolesnika na terapiji s monoklonskim antitijelima u migreni. Budući da ne utječu na klinički ishod liječenja niti na neželjene nuspojave, nije potrebno u rutinskom kliničkom praćenju određivati njihovu serumsku koncentraciju (6).

Američke smjernice za provođenje profilaktičke terapije migrene za monoklonska antitijela na CGRP i CGRP receptor razlikuju se od europskih u nekim kriterijima (6, 30). Bolesnici s epizodnom migrenom podijeljeni su u dvije skupine: oni s rjeđim napadima (4 – 7 dana mjesečno) i s učestalom migrenom (8 – 14 dana). Za učestalu epizodnu migrenu i kroničnu migrenu dovoljno je zadovoljiti uz kriterij povećane frekvencije dana migrene mjesečno i uvjet od najmanje dva neuspješna liječenja oralnim profilakticima barem 6 tjedana, a za kroničnu je migrenu alternativno neuspješno liječenje botulin toksinom u dva ciklusa. Međutim, za epizodnu migrenu s rjeđim napadima (4 – 7) potrebno je zadovoljiti još dodatni kriterij da postoji onesposobljenost umjerenog do teškog stupnja mjerena validiranom ljestvicom onesposobljenosti (30).

Pri odluci o produljenju terapije nakon početnog davanja od 3 mjeseca ako se lijek daje jednom mjesečno ili nakon dva ciklusa liječenja ako se lijek daje kvartalno, Američke smjernice navode: zadovoljenje kriterija redukcije frekvencije dana migrenske glavobolje od najmanje 50 % u odnosu na razdoblje prije liječenja ili alternativni kriterij kliničkog poboljšanja onesposobljenosti mjereno validiranim instrumentom (MIDAS, HIT 6, MFPIID) (30).

U usporedbi s oralnim migrenskim profilakticima koji imaju nedostatke – nepouzdanu i sporu učinkovitost, brojne neželjene učinke i slabu podnošljivost, kontraindikacije za komorbiditete i teškoće u pridržavanju režima terapije, monoklonska antitijela na CGRP/receptor CGRP imaju dokazane prednosti kao što su jednostavna uporaba, brzi početak djelovanja, postojana učinkovitost, sigurnosni profil kao placebo i odsutnost farmakoloških interakcija. S obzirom na visoku cijenu ovih specifičnih profilaktika, ograničavanje propisivanja prema sadašnjim stručnim smjernicama koje uvjetuju prethodno neuspješan tretman nespecifičnim lijekovima može predstavljati privremeni racionalistički pristup, dok farmakoekonomske studije o ukupnim izravnim i neizravnim troškovima vezanim za neliječenu migrenu i migrenu koja se liječi drugim dostupnim preventivnim terapijama neće pružiti više dokaza koji će ili opravdati primjenu ovih lijekova u drugoj liniji profilakse migrene ili promijeniti redoslijed u primjeni lijekova.

LITERATURA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3. izdanje. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. DOI:10.1177/0333102417738202.
- Diener HC, Holle-Lee D, Naegel S i sur. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clin Transl Neurosci* 2019;3:1-40. DOI:10.1177/2514183X18823377.
- Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *J Headache Pain* 2019;20:37. DOI:10.1186/s10194-019-0974-3.
- Vuković Cvetković V, Kes VB, Šerić V i sur. Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Report of the Croatian Society for Neurovascular Disorders, Croatian Medical Association. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches--2012 update. *Acta Clin Croat* 2012 51:323-78.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F i sur. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78(17):1337-45.
- Sacco S, Bendtsen L, Ashina M i sur. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention *J Headache Pain* 2019;20:6. DOI:10.1186/s10194-018-0955-y.
- Evers S, Afra J, Frese A i sur. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
- Vatzaki E, Straus S, Dogne JM, Garcia Burgos J, Girard T, Martelletti P. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19:68. DOI:10.1186/s10194-018-0898-3.
- Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y i sur. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:e0212785. DOI:10.1371/journal.pone.0212785.
- Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: Reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache* 2007;47:13-21.
- Steiner TJ, Findley LJ, Yuen AW. Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. *Cephalalgia* 1997;17:109-12.
- Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010;17:1318-25. DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x.
- Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, i sur. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*. 2015;10:e0130733. Publ. 14.7.2015 DOI:10.1371/journal.pone.0130733.
- Sullivan E, Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:376-84. DOI:10.1007/s11916-010-0138-2.
- Bendtsen L, Sacco S, Ashina M. i sur. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 2018;19:91 DOI:10.1186/s10194-018-0921-8.
- Jančuljak D, Petravić D, Mahović Lakušić D, Bačić Baronica K, Bašić Kes V. Smjernice za profilaktičko liječenje botulinjskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom. *Liječ Vjesn* 2019;141 :255-61. DOI: 10.26800/LV-141-9-10-33.
- Teva. AJOVY 225 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki. Sažetak opisa svojstava lijeka, 2019.
- Novartis. AIMOVIG 70 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Sažetak opisa svojstava lijeka, 2019.
- Eli Lilly. Emgality 120 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Sažetak opisa svojstava lijeka, 2019.
- FDA Drug Approval Package:Vyepti, 2020. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761119Orig1s000TOC.cfm Datum pristupa: 3. 6. 2020.
- Deng H., Li G., Nie H i sur. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2020;20:57 DOI: 10.1186/s12883-020-01633-3.
- Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav* 2019;9:e01215. DOI: 10.1002/brb3.1215.

23. Ferrari MD, Diener HC, Ning X i sur. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial *Lancet* 2019;394:1030–40. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
24. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A i sur. Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. *Eur J Neurol* 2020;27:609–18. DOI:10.1111/ene.1411.
25. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A i sur. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia* 2019;39:931–44. DOI:10.1177/0333102419847957.
26. Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G i sur. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2019;39:817–26. DOI:10.1177/0333102419835459.
27. Ashina M, Tepper S, Brandes JL i sur. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2018;38:1611–21. DOI:10.1177/0333102418788347.
28. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M i sur. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* 2019;92:e2309–e2320. DOI:10.1212/WNL.00000000000007497.
29. Silberstein S, Ashina S, Katsarava Z i sur. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine. *Neurology* 2019;92 (15 Supplement):P1.10-026.
30. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019;59(1):1–18. DOI: 10.1111/head.13456. Erratum in: *Headache* 2019;59:650–1.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.
 Klinički bolnički centar Osijek
 Klinika za neurologiju
 Huttlerova 4, 31 000 Osijek
 e-mail: davjanc@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

13. lipnja 2020./June 13, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

13. prosinca 2020./December 13, 2020

