

Složena i specifična stanja u liječenju migrene (migrenski status, menstrualna migrena, trudnoća i dojenje)

Special Conditions in Migraine Treatment (Status Migrainosus, Menstrual Migraine, Migraine During Pregnancy and Breastfeeding)

MARIJANA BOSNAR PURETIĆ

Klinika za neurologiju KBC Sestre milosrdnice, Zagreb; Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____ Migrenski status je stanje perzistirajućega migrenskog napadaja trajanja dužeg od 72 sata. Liječenje se temelji na parenteralnoj primjeni analgetika, antimigrenika, antiemetika i nadoknadi tekućine. Kortikosteroidi smanjuju rizik od povrata glavobolje. Veća prevalencija migrena u žena objašnjava se povezanošću estrogena i patofizioloških mehanizama migrene. Prava menstrualna migrena javlja se isključivo u danima oko početka ciklusa i nije česta. Migrena povezana s menstruacijom javlja se na početku ciklusa, ali i u drugim danima ciklusa i znatno je češće pojavnosti. U liječenju akutnog napadaja koristi se standardna abortivna terapija. Profilaksa menstrualne migrene i migrene povezane s menstruacijom može biti kratkotrajna (mini-profilaksa) i počinje 2 dana prije i traje obično do 3. ili 4. dana ciklusa, a u tu se svrhu koriste nesteroidni antireumatici (naproksen), triptani ili hormonska terapija. Ako mini-profilaksa nije učinkovita, potrebno je započeti kontinuiranu profilaksu koja može biti klasična ili hormonska. Tijekom trudnoće i dojenja terapijske su mogućnosti ograničene zbog mogućega štetnog utjecaja lijeka na trudnoću i dijete. U akutnoj terapiji sigurni u svim stanjima su paracetamol, sumatriptan te metoklopramid. Profilaksa migrene tijekom trudnoće većinom nije potrebna jer obično nakon prvog tromjesečja dolazi do redukcije broja migrena zbog stabilno visokih razina estrogena, a ako je indicirana, sigurnom se smatra primjena propranolola. Tijekom dojenja moguća je akutna terapija gotovo svim uobičajenim lijekovima za migrenu osim opijatima i ergotaminskim preparatima, a veći je i spektar lijekova koji se mogu primijeniti radi profilakse migrene. Blokatori CGRP-a ili njegovog receptora nisu indicirani za profilaktičku terapiju tijekom trudnoće i dojenja.

KLJUČNE RIJEČI: migrenski status, menstrualna migrena, migrena, trudnoća, dojenje, farmakološko liječenje

SUMMARY _____ Status migrainosus is a condition of prolonged and continuous migraine attack lasting longer than 72 hours. Treatment is based on parenteral use of analgesics, antimigraine agents, antiemetics and intravenous rehydration. Corticosteroids reduce the risk of headache recovery. The higher prevalence of migraines in women is a result of estrogen influence on migraine pathophysiology. A pure menstrual migraine is rare, and it occurs exclusively in the days around the beginning of the menstrual cycle. A menstrually-related migraine occurs at the beginning of the cycle, but also on other days of the cycle and is significantly more common. Standard abortive therapy is used for the treatment of acute attacks. A prophylaxis of menstrual migraine and menstrually-related migraine can be short-term, and mini-prophylaxis and NSAID (naproxen), triptans or hormone therapy from two days before and until the third or fourth day of menstruation are used for this purpose. If mini-prophylaxis is not effective, continuous prophylaxis is needed using standard prophylactic medications or hormonal therapy. During pregnancy and lactation, therapeutic options are limited due to safety concerns of the effect of the medication on pregnancy and the child. In acute therapy, paracetamol, sumatriptan and metoclopramide are safe in all conditions. Migraine prophylaxis during pregnancy is rarely indicated and then the use of propranolol is considered safe. During breastfeeding, the majority of medications for acute therapy are safe for the child, except opiates and ergotamine-based medications. Greater range of preventive drugs are compatible with breastfeeding. CGRP antagonists are not indicated for migraine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding.

KEY WORDS: status migrainosus, menstrual migraine, migraine, pregnancy, breastfeeding, pharmacological treatment



Migrenski status _____

Migrenski status predstavlja stanje dugotrajne i vrlo intenzivne migrenske glavobolje i pratećih simptoma. Može se razviti u bolesnika s migrenom bez aure i u bolesnika s migrenom s aurom, neovisno radi li se o epizodičkoj ili kro-

ničnoj migreni. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (*International classification of headache disorders*, 3rd edition /ICHD-3/) migrenski status svrstan je u komplikacije migrene, uz perzistirajuću auru, migrenski infarkt i epileptični napadaj provociran migrenom (1). Opisan je kao stanje

onesposobljavajućega migrenskog napadaja koji traje duže od 72 sata, a dijagnostički kriteriji su:

- A. napadaj glavobolje koji zadovoljava kriterije B i C
- B. pojavljuje se u bolesnika s migrenom bez aure i/ili s migrenom s aurom i istih je obilježja kao prethodni napadaji osim trajanja i intenziteta
- C. Oboje od sljedećih obilježja:
 1. neprekidan dulje od 72 sata (prihvatljive su remisije do 12 sati postignute terapijom ili spavanjem)
 2. bol i/ili prateći simptomi su onesposobljavajući (blaži se slučajevi klasificiraju kao „vjerojatna migrena bez aure“)
- D. ne može se bolje pridružiti drugoj dijagnozi u klasifikaciji (1).

Razni čimbenici mogu potaknuti razvoj migrenskog statusa, poput emocionalnih stresnih događaja, depresije, tjeskobe, promjena životnih navika, deprivacije spavanja, gladovanja, dehidracije, izloženosti toksičnim tvarima, meteoroloških promjena. Migrenski status nastaje uglavnom kao posljedica nepravovremene ili neadekvatne terapije akutnoga napadaja te u okviru prekomjerne uporabe lijekova. Okidač migrenskog statusa mogu biti endogene hormonske promjene od kojih osobito povišen rizik predstavljaju predmenstrualno ili perimenstrualno razdoblje, kao i egzogene hormonske promjene poput uvođenja ili promjene hormonske terapije (oralni kontraceptivi, hormonska nadomjesna terapija). Akutna bolest središnjega živčanog sustava, često su to ozljede glave, ali i druga medicinska stanja poput respiratornih virusnih infekcija, urinarnih infekcija ili operativnih zahvata u području usne šupljine, također mogu biti okidači migrenskog statusa (2). Radi se o stanju rijetke pojavnosti, te prosječno zahvaća manje od 1 % osoba s migrenom (3).

Simptomi migrenskog statusa isti su kao i simptomi klasičnog napadaja migrene s ili bez aure, uz predominaciju pojačane iritabilnosti i gastrointestinalnih simptoma, učestalog povraćanja i proljeva. Razlika je u trajanju simptoma koji u migrenskom statusu traju duže od 72 sata bez obzira na primijenjenu terapiju i ne popuštaju na uobičajenu abortivnu terapiju triptanima ili drugim analgeticima. U bolesnika s migrenom s aurom također se može razviti migrenski status koji karakteriziraju, uz ostale tipične simptome, i najmanje tri aure u razdoblju od tri dana. Zbog intenziteta boli, mučnine i povraćanja u bolesnika se može razviti dehidracija, poremećaj elektrolita, hipotenzija, a u krajnjim slučajevima i stanje šoka (2).

Dijagnoza migrenskog statusa postavlja se na temelju anamneze i kliničke slike, a osim laboratorijskih pretraga krvi drugi dijagnostički postupci u pravilu nisu potrebni. Izuzetak su bolesnici u kojih postoje drugi simptomi i znaci, odnosno neurološki ispadi, te bolesnici s migrenskim statusom s aurama u kojih je indicirana dodatna dijagnostička obrada kako bi se isključile akutne cerebrovaskularne bolesti (moždani udar, posteriorna reverzibilna encefalopatija,

reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom, disekcije arterija) (1).

Strategija liječenja migrenskog statusa za sada nema uporište u rezultatima kvalitetnih, randomiziranih istraživanja niti postoje jasno definirane međunarodne smjernice. Prema dostupnim podacima iz literature preporučuje se intravenska rehidracija, primjena nesteroidnih antireumatika (NSAR), triptana, antiemetika, kortikosteroida, magnezij sulfata, antiepileptika, serotoninergika (4). Liječenje migrenskog statusa mora biti agresivno. Kao i u liječenju akutnoga napadaja migrene, može se započeti peroralnom primjenom triptana, ergotaminskih preparata i NSAR-a. Kao akutna terapija migrenskog napadaja, a tako i migrenskog statusa, zbog sinergističkog učinka djelujući vazokonstriksijski te na medijatore upale, odobrena je kombinacija sumatriptana i naproksena (5). Ako izostane terapijski odgovor, može se primijeniti ketorolak. Kortikosteroidi dovode do smanjenja intenziteta glavobolje te smanjuju rizik od ponovne pojave glavobolje u sljedećim danima. Retrospektivno istraživanje pokazalo je da u izvanbolničkim uvjetima u liječenju migrenskog statusa može biti učinkovita i peroralna primjena deksametazona tijekom 4 dana, a također se može provesti kratkotrajna terapija prednizonom u dozi od 80 – 100 mg (6). Zbog mučnine i povraćanja potrebna je primjena antiemetika, uglavnom u obliku supozitorija. Ove terapijske mjere bolesnik može primijeniti i kod kuće, a ako ne dovedu do smirivanja stanja, bit će potrebno liječenje u okviru zdravstvene ustanove, najčešće u okviru hitnog prijama, a ponekad i kratkotrajna hospitalizacija. U većine bolesnika primarna je rehidracija infuzijama kristaloidnih otopina, potom primjena intravenske ili intramuskularne analgetske terapije te liječenje pridruženih simptoma, mučnine i povraćanja intravenskim antiemeticima. U literaturi se može naći više protokola liječenja migrenskog statusa, a koji preporučuju primjenu, primjerice, peroralnog deksametazona 2 x 4 mg tijekom 3 dana; intramuskularnu primjenu ketorolaka u dozi od 60 mg; infiltraciju supraorbitalnoga, supratrohlearnoga, aurikulotemporalnoga i velikoga okcipitalnog živca 2 % lidokainom; naratriptan peroralno, odnosno sumatriptan supkutano ili intranazalno (7). Učinkovita je i intravenska primjena acetilsalicilne kiseline, 1000 mg, s ili bez metoklopramida. Prednizon u dozi od 50 – 100 mg ili deksametazon u dozi od 12 – 20 mg intravenski ili intramuskularno primjenjuju se jednokratno, a doza se može ponoviti nakon 24 sata. Od antiemetika koriste se metoklopramid ili ondansetron. Preporuka je da se metoklopramid (10 – 20 mg peroralno ili rektalno, 10 mg intravenski ili intramuskularno) uzima simultano s antimigrenicima radi sinergističkog učinka jer smanjuje atoniju želuca, poboljšava apsorpciju lijekova te ima i zaseban analgetski učinak (8 – 10). Opioidni se analgetici u praksi često koriste u liječenju migrenskog statusa iako bi prije njihove primjene trebalo

razmotriti sve druge opcije i ostaviti ih kao „terapiju spašavanja“. Izazivaju sedaciju, mučninu, omaglice te imaju visok rizik za razvoj prekomjerne uporabe lijekova (11). U bolesnika s rezistentnim i intenzivnim simptomima u kojih se ranije navedenim lijekovima nije postigla rezolucija simptoma u obzir dolazi liječenje dopaminskim antagonistima (neurolepticima i antiemeticima), čija je značajna uloga prikazana u više retrospektivnih istraživanja, no češća je uporaba ograničena njihovim nuspojavama – ekstrapiramidnim simptomima, sedacijom i hipotenzijom, zbog čega bolesnici koji su njima liječeni moraju biti pod intenzivnijim nadzorom. Vrlo je učinkovit haloperidol u dozi od 2,5 mg iv., kao i proklorperazin 5 – 10 mg iv., domperidon, klorpromazin, flunarizin i metoklopramid (12, 13). Točan patofiziološki mehanizam terapijskog učinka dopaminskih antagonista u migreni, odnosno povezanost migrene i metabolizma dopamina još nisu razjašnjeni, a poznato je samo da su određene osobe genetski osjetljivije na blokadu dopamina (14).

Prevenција migrenskog statusa temelji se na izbjegavanju okidača za migrenu. Preporučljivo je jesti male obroke tijekom dana i izbjegavati gladovanje, piti dovoljno vode, održavati higijenu spavanja, a ako je potrebno, primijeniti terapiju za nesanicu, rješavati se stresa meditacijom, fizičkom aktivnošću i ostalim tehnikama te izbjegavati prekomjernu uporabu analgetika. Također, potrebno je što ranije početi s terapijom u akutnom napadaju migrene jer je dobro poznata činjenica da će terapijski odgovor biti slabiji ako se lijek uzme s odgodom i kada glavobolja postane intenzivna.

Rezultati iz literature pokazuju da dosadašnje strategije liječenja migrenskog statusa nisu zadovoljavajuće. Vrlo često ubrzo nakon rezolucije migrenskog statusa dolazi do vraćanja glavobolje. Zadovoljavajući odgovor na terapiju u vidu prestanka glavobolje i kraćeg vremena potrebnog da lijek počne djelovati dolazi u manje od 50 % bolesnika s migrenskim statusom unutar tri dana od početka terapije, za sve terapijske opcije, a naročito je slab odgovor u bolesnika s kroničnom migrenom (7, 15).

Migrena i hormonske promjene

Povezanost migrene i ženskih spolnih hormona vrlo dobro ilustrira činjenica da u dječjoj dobi nema bitne razlike u prevalenciji migrene između spolova sve do početka puberteta kada ona postaje znatno viša u populaciji djevojčica, povezano s nastupom menarhe, dok se nastupom menopauze prevalencija migrena u žena znatno smanjuje (16). U oko 60 % žena s migrenom ona se javlja u danima oko menstruacije, ali pravu menstrualnu migrenu ima samo oko 10 % (17, 18). Promjene razine estrogena u krvi u predisponiranih žena mogu biti okidači za nastanak migrene, a nastaju tijekom prirodnih procesa (menstruacije, trudnoće, dojenja, menopauze) ili izazvane korištenjem egzogenih hormona (hormonska kontracepcija, hormonska nadomjesna terapi-

ja, *in vitro* fertilizacija), odnosno medicinskim zahvatima poput adneksotomije. Migrene koje se javljaju uslijed promjene razine estrogena, mogu biti migrene s aurom i migrene bez aure.

Menstrualna migrena i migrena povezana s menstruacijom

Migrena se često u žena javlja vezano uz menstruacijski ciklus, u nekih pred ili na početku menstruacije, u nekih u periodu ovulacije, a u nekih na kraju perioda krvarenja bilo da je ono rezultat prirodnog ciklusa ili posljedica redovite stanke uzimanja egzogenih hormona.

Smatra se da je okidač menstrualne migrene predmenstrualni pad koncentracije estrogena u krvi u predisponiranih žena, ali i promjena serumske koncentracije prostaglandina i serotonina. Postoji više mehanizama kojima je estrogen uključen u modulaciju i aktivaciju centralnih putova prijenosa boli, od kojih se jedan temelji na utjecaju estrogena na razinu upalnih medijatora – prostaglandina, citokina i peptida povezanog s kalcitoninским genom (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP). Također, na početku krvarenja dolazi do otpuštanja prostaglandina iz endometrija i ulaska u cirkulaciju što uzrokuje nastanak glavobolje, mučnine i dismenoreje. Poznato je da estrogen snižava prag za kortikalnu šireću depresiju (19 – 21).

Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja migrene povezane s menstrualnim ciklusom dijele se u pravu/čistu menstrualnu migrenu i migrenu povezanu s menstruacijom. Menstrualna migrena bez ili s aurom ima karakteristike tipične za migrenu (i auru) te se javlja isključivo na početku menstrualnog ciklusa, odnosno dva dana prije početka ili prva tri dana krvarenja, u najmanje dva od tri menstrualna ciklusa i ne javlja se u drugim periodima tijekom mjeseca. Migrena povezana s menstruacijom bez ili s aurom prema kriterijima Međunarodne klasifikacije glavobolja odnosi se na napadaje migrene koji se javljaju u razdoblju od dva dana prije menstruacije i prva tri dana krvarenja, u barem dva od tri menstrualna ciklusa, ali i u drugim danima tijekom mjeseca. Kao menstrualna migrena češće se javlja migrena bez aure (1). Glavobolja kao i mučnina i povraćanje u menstrualnoj migreni češće su intenzivniji i traju duže te slabije reagiraju na terapiju nego kod drugih oblika migrena.

Dijagnoza migrena povezanih s menstruacijskim ciklusom postavlja se na temelju anamneze i kliničke slike te dnevnik glavobolja i menstrualnog ciklusa. Također, važno je analizirati promjenu obrasca pojavljivanja migrena tijekom hormonskih promjena u životu žene (hormonski kontraceptivi, trudnoća, puerperij) jer žene s menstrualnom migrenom češće doživljavaju značajno pogoršanje stanja u tim periodima, primjerice, u prvom tromjesečju trudnoće ili postpartalno (19, 22).

Liječenje migrena povezanih s menstruacijskim ciklusom može biti akutno i preventivno. Akutno liječenje ne razlikuje se bitno od standardnog liječenja migrenskog napadaja. Potrebno je kombinirati nefarmakološke (hladni oblozi, mirovanje, vježbe relaksacija, akupunktura, *biofeedback* terapija) i farmakološke metode. U akutnom liječenju koriste se NSAR-i, jednostavni i kombinirani analgetici, a triptane je dozvoljeno uzimati i u najvećoj dozvoljenoj dnevnoj dozi nekoliko dana zaredom. Preporučuje se liječenje brzodjelujućim triptanima (sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan, eletriptan) koje se može kombinirati s NSAR-ima (naprokse- nom ili ibuprofenom). Akutna terapija menstrualne migrene uključuje i ostale nesteroidne antireumatike, primjerice, ketorolak, dihidroergotamin te nove specifične antimigrene, ditane i antagoniste CGRP receptora – gepante. Često je u bolesnica s menstrualnom migrenom potrebna primjena antiemetika, primjerice, metoklopramida, čija sinergija s analgeticima smanjuje vrijeme trajanja napadaja. Kao i kod drugih tipova migrene tako i kod migrena povezanih s menstruacijom, akutnu terapiju potrebno je uzeti rano na početku napadaja, u odgovarajućem obliku i dozi (22, 23). Ako migrenski napadaj perzistira, preporučuje se primjena ostalih lijekova kao i u liječenju nemenstrualne migrene (antipsihotici, kortikosteroidi, opioidni analgetici). Kod menstrualne migrene i migrene povezane s menstruacijom moguće je u svrhu prevencije iskoristiti predvidljivost obrasca njihovog pojavljivanja te u perimenstrualnom razdoblju izbjegavati okidače za migrenu poput nespavanja, određene hrane, pića i psihofizičkih napora. Farmakološka profilaksa menstrualne migrene specifična je i po tipu lijekova koji se primjenjuju i po dužini trajanja. Može se provesti „mini-profilaksa“ za koju su preduvjet pravilni menstrualni ciklusi. Radi se o kratkotrajnoj primjeni nesteroidnih antireumatika u standardnim dnevnim dozama (naproksen 2 x 500 mg, 5 dana) i to dva dana pred očekivanu menstruaciju te prva dva do tri dana krvarenja. Na taj se način smanjuje rizik od pojave migrene i njezin intenzitet, a istovremeno se suzbija dismenoreja koja je vrlo često prisutna kod menstrualne migrene. Osim NSAR-a, u kratkotrajnoj profilaksi mogu se koristiti i triptani (dugodjelujući naratriptan i frovatriptan te u Hrvatskoj dostupan zolmitriptan /2 – 3 x 2,5mg, najduže 7 dana/) (22). Migrene povezane s menstrualnim ciklusom mogu se prevenirati i hormonskom (estrogenskom) terapijom, ali samo u žena s migrenom bez aure, dok se zbog povećanog rizika od ishemijskoga moždanog udara ne preporučuje ženama s migrenom s aurom. Kao kratkotrajna profilaksa moguća je perimenstrualna primjena etinil estradiola u obliku transdermalnog gela ili naljepka u trajanju od 7 dana. U bolesnica s nepravilnim menstruacijskim ciklusom moguće je provesti mini-profilaksu preparatima magnezija od 15. dana ciklusa pa do početka menstruacije (24). Ako mini-profilaksa nije učinkovita ili postoje kontraindikacije ili se radi o

migreni povezanoj s menstruacijom s čestim napadajima u ostalom dijelu ciklusa, potrebno je uvesti kontinuiranu profilaktičku terapiju migrene uobičajenim režimom beta-blokatorima, tricikličkim antidepresivima ili antiepilepticima. Jedna od strategija profilakse menstrualne migrene preporučuje se u žena koje već uzimaju nespecifičnu profilaktičku terapiju, povećanje doze tih lijekova u danima neposredno prije i na početku ciklusa. U profilaksi menstrualne migrene pokazuju se učinkovitima i blokatori CGRP-a ili njegovog receptora (25). Kontinuirana profilaksa može se provesti i hormonskom terapijom, uobičajenom primjenom kombiniranih kontraceptiva, ali u kombinaciji s niskim dozama estrogena tijekom planirane sedmodnevne stanke ili kontinuiranom primjenom kombiniranih kontraceptiva tijekom više mjeseci, bez sedmodnevnih stanki, čime se izbjegava pad koncentracije estrogena. Pri takvom pristupu potrebno je svakih 3 – 6 mjeseci napraviti privremeni prekid hormonske terapije i osigurati adekvatno akutno i kratkotrajno preventivno liječenje jer se može očekivati pojava menstrualnih migrena (26, 27). Svakako za odluku o vrsti profilaktičke terapije treba uzeti u obzir tip migrene povezane s menstruacijskim ciklusom (migrena s aurom, hemiplegična migrena), planiranje trudnoće te prisutne čimbenike rizika za cerebrovaskularnu i kardiovaskularnu bolest poput dobi, pušenja, šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i hiperlipidemije.

Migrena u trudnoći

S obzirom na brzi porast i stabilno visoke razine estrogena tijekom trudnoće, često dolazi do promjene i obrasca pojave migrena. U nekih trudnica postaju češće i intenzivnije u prvom tromjesečju trudnoće, dok u kasnijim mjesecima dolazi do poboljšanja stanja, a u oko 25 % trudnica ne dolazi do promjene u pojavnosti i intenzitetu migrena. Često žene s anamnezom menstrualne migrene i migrene bez aure tijekom trudnoće, nakon prvotnog pogoršanja stanja, imaju znatno manji broj migrena što se pripisuje stabilnim, povišenim koncentracijama estrogena u krvi. Rezultati prospektivnih istraživanja nisu pokazali takav trend u trudnica s migrenom s aurom, no moguće je da se zbog utjecaja estrogena migrena s aurom prvi put upravo javi u trudnoći (22 – 29). Migrena s druge strane, osobito neliječena ili loše liječena, može povećati rizik od komplikacija u trudnoći i porodu, poput arterijske hipertenzije, prekida trudnoće, dovršetka trudnoće carskim rezom, preranog poroda i niske porođajne težine novorođenčeta (30).

Iako su primarne glavobolje najčešći tip glavobolja u općoj populaciji, a tako i u trudnica, dijagnostički pristup trudnici ili babinjači s glavoboljom uvijek mora obuhvatiti i razmišljanje o sekundarnim glavoboljama, odnosno stanjima koja, ako ostanu neprepoznata i neliječena, ugrožavaju život i zdravlje majke i fetusa. Tu osim preeklampsije i eklampsije ubrajamo stanja koja se češće javljaju tijekom trudnoće i

puerperija poput tromboze cerebralnih venskih sinusa, sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije, reverzibilnoga cerebralnoga vazokonstriktivnog sindroma i pituitarne apopleksije. Također, u podlozi glavobolja u trudnoći i puerperiju mogu biti ishemijski i hemoragijski moždani udar, tumori (ubrzani rast i vaskularizacija u 2. i 3. tromjesečju), a često nastaju nakon lumbalne punkcije i epiduralne anestezije (29).

Liječenje migrene u trudnoći je zahtjevno, kako s aspekta mogućeg utjecaja samoga migrenskog napadaja na tijek trudnoće, zdravlje trudnice i ploda, tako i zbog potencijalne škodljivosti lijekova. Kao prvu terapijsku mjeru potrebno je primijeniti nefarmakološke mjere za smanjenje boli poput mirovanja u zamračenoj prostoriji, masaže, hladnih obloga, *biofeedback* terapije. Lokalna primjena uređaja za stimulaciju supraorbitalnog živca i transkranijsku magnetnu stimulaciju smatra se sigurnom u trudnoći iako na njima nisu provedena službena istraživanja. Ako je intenzitet glavobolje i pratećih simptoma visok, a osobito ako je prisutno često povraćanje, potrebno je trudnici s migrenom dati adekvatnu medikamentoznu terapiju, pažljivo doziranu i najkraćega mogućeg trajanja te je ponavljati samo koliko je neophodno. Svakako je potrebna rehidracija bolesnice i praćenje vrijednosti arterijskoga tlaka. Jedini analgetik koji se može primijeniti tijekom cijele trudnoće je paracetamol. NSAR-i se mogu koristiti samo u drugom tromjesečju jer u prvom povećavaju rizik od spontanog pobačaja, a u trećem mogu uzrokovati prerano zatvaranje *ductus arteriosus Botalli*. Sumatriptan se pokazao sigurnim lijekom tijekom trudnoće, a sličan sigurnosni profil imali su i rizatriptan, naratriptan te eletriptan čija se uporaba može razmotriti ako je dobrobit terapije veća od potencijalnih rizika. Za ostale triptane nema dovoljno podataka o sigurnosti u trudnoći (22, 31, 32). Moguće je primijeniti kofein koji je učinkovitiji u žena koje inače ne konzumiraju kofeinske napitke. Acetilsalicilna kiselina može se koristiti samo u malim dozama (do 100 mg) jer je kontinuirana primjena srednjih i većih doza povezana s ranim prekidima trudnoće i teratogenim učincima. Metoklopramid je dozvoljen za liječenje mučnine i povraćanja. Ako je zbog intenziteta migrenskog napadaja potrebna dodatna medikamentozna terapija, proklorperazin, promazin i prometazin smatraju se sigurnima za primjenu u trudnoći. Kortikosteroidi i narkotici daju se samo u iznimnim slučajevima, primjerice, u migrenskom statusu i tada se preferira primjena prednizona ili prednizolona jer slabije prolaze kroz placentu nego deksametazon (22). Primjenu opijata potrebno je izbjegavati zbog povećanog rizika od prekomjerne uporabe i mogućeg razvoja apstinencijskog sindroma kod djeteta u zadnjem tromjesečju, ali ako su nužni, smiju se povremeno koristiti u drugom i početku trećeg tromjesečja. Ergotaminski preparati kontraindicirani su za vrijeme trudnoće (9).

S ciljem profilakse migrene u trudnoći potrebno je motivirati bolesnice na redovito provođenje nefarmakoloških mjera prevencije tijekom cijele trudnoće, poput pravilne dijete, higijene spavanja, redovite tjelesne aktivnosti i metoda relaksacije. Farmakološka profilaksa migrene u trudnoći uglavnom nije potrebna jer se očekuje povlačenje migrena nakon prvog tromjesečja, no ako su napadaji česti i intenzivni tako da ugrožavaju normalni tijek trudnoće, potrebno ju je uz oprez primijeniti. Danas je dostupno više baza lijekova s informacijama o sigurnosti određenog lijeka u trudnoći i dojenju koje svakako treba konzultirati prije početka terapije. Dozvoljena je terapija propranololom, iako je povezana s blagim porastom rizika sporijega fetalnog rasta, metoprololom i koenzimom Q10. Ostali lijekovi koji se inače koriste u profilaksi migrene, uključujući amitriptilin, venlafaksin i verapamil, dozvoljeni su samo ako njihova korist premašuje rizike. Od 2013. promijenjena je preporuka za profilaksu migrene magnezijem u trudnoći s obzirom na to da se njegova duža primjena povezuje s malformacijama fetalnoga skeleta (33). Topiramatom, valproatom, lizinoprilom i kandesartanom nisu terapijski izbor zbog teratogenih učinaka na plod. U svih žena generativne dobi kojima se propisuje terapija nekim od tih lijekova treba objasniti nužnost planiranja trudnoće i pravovremenog prekida terapije. Specifična profilaksa monoklonalnim protutijelima na CGRP ili njegov receptor veliki je napredak u liječenju migrene, ali se njihova uporaba ne preporučuje tijekom trudnoće i dojenja te se u žena koje koriste tu terapiju, a planiraju trudnoću, savjetuje prekid terapije 2 – 6 mjeseci prije planiranog začeća (22, 34).

Migrena tijekom dojenja

U postpartalnom razdoblju dolazi do naglog pada estrogena i često do egzacerbacije migrena, osobito u žena s menstrualnom migrenom ili migrenom povezanom s menstruacijom (29). Migrene u puerperiju obično su manje intenzivne nego tipične migrene, ali traju duže i praćene su fotofobijom i mučninom. Ako žena ne doji, moguće je primijeniti svu akutnu i preventivnu terapiju kao i u ostaloj populaciji. U majki koje doje prisutne su stabilne, povišene razine estrogena te je učestalost migrenskih napadaja u pravilu smanjena. Primjena akutne i preventivne terapije ograničena je potencijalnim štetnim utjecajem lijeka izlučenog u mlijeku na dojenče. U akutnom liječenju kontraindicirani su ergotaminski i opioidni preparati, a savjetuje se izbjegavanje acetilsalicilne kiseline. Smatra se da su sigurni paracetamol i nesteroidni antireumatici – ibuprofen, diklofenak, a od triptana sumatriptan i eletriptan (35). Dolazi u obzir i terapija malim dozama kofeina, peroralnim ili intravenskim kortikosteroidima. Dopuštena je primjena metoklopramida koji ujedno stimulira produkciju mlijeka. Izloženost djeteta lijekovima izlučenim u majčinu mlijeku može se izbjeći jednokratnim izdavanjem i bacanjem mlijeka 4 – 12 sati nakon

primjene lijeka, ovisno o lijeku, ili podojem prije uzimanja terapije.

Profilaksa migrene tijekom dojenja ima svakako više opcija nego tijekom trudnoće, ali opet je potreban oprez pri odabiru vrste i doze lijeka. Dopuštena je uporaba propranolola, metoprolola, verapamila, magnezija, topiramata, valproata, gabapentina i amitriptilina. Savjetuje se tijekom dojenja ne primjenjivati pregabalin, duloksetin, venlafaksin i kandesartan. Blokatori CGRP-a ili njegovih receptora nemaju poznat sigurnosni profil u trudnoći i laktaciji te se njihova primjena ne preporučuje, odnosno ako majka mora koristiti neki od tih lijekova, preporučuje se obustava dojenja. Infiltracija živaca nema sistemski učinak te je dozvoljena terapija za profilaksu migrene za vrijeme dojenja, a uvjetno se može primijeniti i terapija botulinum toksinom za koju nema jasnih smjernica te ona dolazi u obzir ako prethodne linije liječenja nemaju uspjeha (35).

U okviru povezanosti migrene s hormonskim promjenama žena mora se spomenuti i migrena u menopauzi kao i migrene povezane s egzogenim hormonskim promjenama, primjerice, uslijed hormonske kontracepcije, hormonske nadomjesne terapije, procesa umjetne oplodnje te kirurških zahvata poput adnektomije.

Većina žena s migrenom ulaskom u menopauzu očekuje prestanak migrena s obzirom na činjenicu da se sa životnom dobi prevalencija migrene smanjuje. U nekih žena ne dolazi do promjene pojavnosti i intenziteta migrenskih napadaja, a u nekih može čak doći do pogoršanja stanja, osobito u periodu perimenopauze kada razina estrogena oscilira. U žena koje ulaze u prirodni tijek menopauze najčešće dolazi do re-

gresija migrena, dok je nagli, kirurški ulazak u menopauzu često povezan s povećanjem broja i intenziteta migrena. U žena s pogoršanjem migrena u menopauzi razumno je započeti profilaktičku terapiju hormonskim kontraceptivima ili drugim hormonskim preparatima koji sadrže estrogen, antidepresivima – inhibitorima ponovne pohrane serotonina ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, gabapentinom koji smanjuju izraženost autonomnih simptoma. Odluka o hormonskoj nadomjesnoj terapiji u žena s migrenom mora biti donesena uzimajući u obzir sve rizične čimbenike za moždani udar i hormonski ovisne maligne bolesti. Svakako terapijski izazov predstavlja liječenje migrena u postmenopauzalnih žena koje imaju indikaciju za hormonsku nadomjesnu terapiju (HNL) te je u takvim slučajevima potrebno prilagoditi odabir HNL-a i primijeniti preparate sa smanjenim udjelom estrogena (36).

Migrena se može javiti u žena koje koriste hormonsku kontracepciju. Pojava migrene na početku primjene hormonskih kontraceptiva obično je izolirana epizoda i u velikom udjelu žena ne ponavlja se te se preporučuje nastavak s istom metodom kontracepcije. Ako se migrene nastave javljati te se pojave migrene s aurom, tu je hormonsku kontracepciju potrebno prekinuti. Zbog mogućeg povećanja rizika od ishemijskoga moždanog udara u žena s migrenom s aurom odluka o hormonskoj kontracepciji temelji se na pažljivoj procjeni rizika za moždani udar i ovisi o tipu migrene, životnoj dobi žene, navikama i komorbiditetima. Često je moguće prilagoditi sastav i dozu hormonskog preparata te zbog migrene nije uvijek potrebno ženi uskratiti terapiju koju želi ili koja joj je potrebna (37, 38).

LITERATURA

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1–211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Couch JR, Zagami AS. Status migrainosus. Dostupno na: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/06/Couch.pdf>. Datum pristupa: 1. 12. 2020.
- Beltramone M, Donnet A. Status migrainosus and migraine aura status in a French tertiary-care center: An 11-year retrospective analysis. *Cephalalgia* 2014;34(8):633–7. DOI: 10.1177/0333102414520763.
- Vécsei L, Szok D, Nyári A, Tajti J. Treating status migrainosus in the emergency setting: what is the best strategy? *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(14):1523–31. DOI: 10.1080/14656566.2018.1516205.
- Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(4):CD008541. DOI: 10.1002/14651858.CD008541.pub3.
- Bland R, Levine T. Treatment of status migrainosus with oral dexamethasone in an outpatient setting. *Neurology* 2016;86:P1.160
- Iljazi A, Chua A, Rich-Fiondella R, Veronesi M i sur. Unrecognized challenges of treating status migrainosus: An observational study. *Cephalalgia* 2020;40(8):818–27. DOI: 10.1177/0333102420911461.
- Flake ZA, Linn BS, Hornecker JR. Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting. *Am Fam Physician* 2015;91(5):293–6.
- Evers S, Afra J, Frese A i sur; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16(9):968–81. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
- Blumenfeld A, Gennings C, Cady R. Pharmacological synergy: the next frontier on therapeutic advancement for migraine. *Headache* 2012;52(4):636–47. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.02058.x.
- Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids, and post-discharge medications. *Headache* 2012;52(3):467–82. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02097.x.
- Gaffigan ME, Bruner DI, Wason C, Pritchard A, Frumkin K. A Randomized Controlled Trial of Intravenous Haloperidol vs. Intravenous Metoclopramide for Acute Migraine Therapy in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2015;49(3):326–34. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.03.023.
- McCoy JJ, Aldy K, Arnall E, Petersen J. Treatment of Headache in the Emergency Department: Haloperidol in the Acute Setting (THE-HA Study): A Randomized Clinical Trial. *J Emerg Med* 2020;59(1):12–20. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.018.
- Sezer S, Kurt S, Ates O. Analysis of dopamine beta hydroxylase gene polymorphisms in migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;145:96–100. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.02.002.
- Rozen TD. Emergency Department and Inpatient Management of Status Migrainosus and Intractable Headache. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(4 Headache):1004–17. DOI: 10.1212/CON.0000000000000191.
- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol* 2017;16(1):76–87. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
- MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 2004;63(2):351–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000133134.68143.2e.
- Vetvik KG, Macgregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of menstrual migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 2014;34(4):280–8. DOI: 10.1177/0333102413507637.
- Karkhaneh A, Ansari M, Emamgholipour S, Rafiee MH. The effect of 17 β -estradiol on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some pro-inflammatory mediators in peripheral blood mononuclear cells from patients with pure menstrual migraine. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18(9):894–901.
- Downie J, Poyser NL, Wunderlich M. Levels of prostaglandins in human endometrium during the normal menstrual cycle. *J Physiol* 1974;236(2):465–72. DOI: 10.1113/jphysiol.1974.sp010446.
- Bolay H. CSD as a therapeutic target for migraine. *Cephalalgia* 2009;29(10):1125–8. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01984.x.
- Burch R. Epidemiology and Treatment of Menstrual Migraine and Migraine During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review. *Headache* 2020;60(1):200–16. DOI: 10.1111/head.13665.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55(1):3–20. DOI: 10.1111/head.12499.
- Maasumi K, Tepper SJ, Krieglger JS. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache* 2017;57(2):194–208. DOI: 10.1111/head.12978.
- Cupini LM, Corbelli I, Sarchelli P. Menstrual migraine: what it is and does it matter? *J Neurol* 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-09726-2.
- Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence. *Cleve Clin J Med* 2017;84(8):631–8. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16033.
- Pringsheim T, Davenport W, Mackie G i sur; Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* 2012;39(2 Suppl 2):S1–59.
- Mayo Clinic. Headache and hormones: What's the connection? Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-daily-headaches/in-depth/headaches/art-20046729>. Datum pristupa: 1. 12. 2020.

29. Kvisvik EV, Stovner LJ, Helde G, Bovim G, Linde M. Headache and migraine during pregnancy and puerperium: the MIGRA-study. *J Headache Pain* 2011;12(4):443–51. DOI: 10.1007/s10194-011-0329-1.
30. Skajaa N, Szépligeti SK, Xue F i sur. Pregnancy, Birth, Neonatal, and Postnatal Neurological Outcomes After Pregnancy With Migraine. *Headache* 2019;59(6):869–79. DOI: 10.1111/head.13536.
31. Loder E. Safety of sumatriptan in pregnancy: a review of the data so far. *CNS Drugs*. 2003;17(1):1–7. DOI: 10.2165/00023210-200317010-00001.
32. Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT₁ agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):543–9. DOI: 10.1345/aph.1K176.
33. FDA Safety Announcement. FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/85971/download>. Datum pristupa: 1. 12. 2020.
34. Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA i sur; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain* 2017;18(1):106. DOI: 10.1186/s10194-017-0816-0.
35. Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of common migraine treatments in breast-feeding women: a summary of recommendations. *Headache* 2013;53(4):614–27. DOI: 10.1111/head.12064.
36. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health* 2018;24(1):11–8. DOI: 10.1177/2053369117731172.
37. Loder EW, Buse DC, Golub JR. Headache as a side effect of combination estrogen-progestin oral contraceptives: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):636–49. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.089.
38. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidius KL i sur; European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017;18(1):108. DOI: 10.1186/s10194-017-0815-1. Erratum in: *J Headache Pain* 2018;19(1):81.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

doc. dr. sc. Marijana Bosnar Puretić, dr. med.
Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb
e-adresa: mbpuretic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

29. studenoga 2020./November 29, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

1. prosinca 2020./December 1, 2020

