Farmakološko lečenje najčešćih glavobolja u populaciji odraslih

Jasna Zidverc-Trajković

Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Ulica dr Subotića 6, 11000 Beograd

e-mail: jzidverc@gmail.com

Kratak sadržaj

Najčešće glavobolje odraslih su glavobolja tenzionog tipa, migrena, klaster glavobolja i glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata. U terapiji ataka migrene lekovi prvog izbora su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i triptani, a u profilaktičkoj metoprolol, propranolol, topiramat, valproati i flunarizin (nije registovan u našoj zemlji). U terapiji ataka glavobolje tenzionog tipa primenjuju se nesteroidni antiinflamatorni lekovi, a u profilaktičkoj amitriptilin, mirtazapin i venlafaksin. U terapiji ataka klaster glavobolje efikasan je kiseonik, sumatriptan i zolmitriptan, a u profilaktičkoj verapamil i prednizon, dok se kod hronične forme ove glavobolje primenjuje litijum-karbonat. Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata se leči obustavom prekomerno primenjivanog leka sa ili bez uvođenja profilaktičke terapije. Poseban odabir lekova je potreban za trudnice i dojilje, kao i za bolesnike starijeg životnog doba.

Ključne reči: glavobolja tenzionog tipa, migrena; klaster glavobolja, glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata, farmakoterapija

1. Uvod

U populaciji odraslih, najčešće primarne glavobolje su glavobolja tenzionog tipa (GTT) sa godišnjom prevalencijom od oko 40%, migrena od koje boluje 11% ljudi, a zatim, klaster glavobolja (KG) koja se javlja kod oko 0,1% odraslih (1). Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM) je česta komplikacija migrene i GTT sa prevalencijom koja raste poslednjih decenija i procenjuje se na više od 1% (2).

2. Terapija migrene

Terapija migrene obuhvata lečenje ataka migrene i profilaktičku terapiju same bolesti, a način lečenja i primena farmakoloških sredstava se ne razlikuju kod migrene bez aure i migrene sa aurom.

Cilj terapije ataka migrene je da bolesnik tokom dva sata uspostavi normalno funkcionisanje brzim i postojanim olakšanjem bola i udruženih simptoma mučnine i povraćanja, a bez ponovne pojave glavobolje unutar naredna 24 sata, sa minimalnim ili bez neželjenih efekata leka. Lekovi prvog izbora u terapiji ataka migrene su analgetici i to paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), najčešće u kombinaciji sa antiemeticima (3). Ukoliko efikasnost analgetika nije dovoljna, preporučuje se primena triptana koji su selektivni agonisti serotoninских 1B i D receptora. Terapija ergotaminom ili njegovim derivatima se, zbog ozbiljnih neželjenih efekata, danas smatra zastarelom i rezervisana je za retke indikacije u specijalističkim službama za lečenje glavobolja (3). U Tabeli I su navedeni nazivi analgetika i inicijalne doze sa dokazanom efikasnošću u terapiji ataka migrene (4). Navedene doze lekova se mogu ponoviti 2-3 puta tokom dana, a broj dana u mesecu kada se koriste analgetici ne bi smeo da bude veći od 14 da bi se izbegao razvoj GPUM. Kod pridružene mučnine, ovi analgetici se primenjuju zajedno sa antiemeticima da bi se suzbili vegetativni simptomi i povećala resorpcija analgetika, i to metoklopramid 10-20 mg kao supozitorija ili tableta; ili domperidon 10-20 mg u obliku tableta. Prednost domperidona u odnosu na metoklopramid je manji rizik od razvoja neželjenih ekstrapiramidnih efekata.

Bez obzira što su triptani međusobno slične efikasnosti i uzgrednih efekata, efikasnost ovih lekova se razlikuje među bolesnicima, tako da različiti triptani nisu podjednako efikasni kod određenog bolesnika (3). Ukoliko jedan triptan nije efikasan, korisno je da bolesnik pokuša sa drugim triptanom u narednom ataku. Kao i za analgetike savetuje se primena leka što pre, na samom početku glavobolje kada je bol još uvek blag (5), međutim, nije pokazano povećanje efikasnosti triptana ukoliko se ovi lekovi primene pre glavobolje, na primer, u fazi aure. U Tabeli II su navedeni nazivi i doze triptana, a navedene doze se mogu ponoviti posle 2 sata ukoliko inicijalna doza leka nije bila dovoljno efikasna (3). Ne preporučuje se primena dnevne doze veće od dvostruke pojedinačne doze. Kombinacija triptana sa NSAIL (6) ili antiemetikom (7)

ima veću efikasnost od istih lekova primenjenih pojedinačno. Da bi se izbegao razvoj GPUM, primenu triptana bi trebalo ograničiti na 9 dana mesečno. Česti neželjeni efekti triptana su osećaj pritiska u vratu ili grudima bez EKG promena, kao i malaksalost. Ova klasa lekova je, zbog vazokonstriktornog potencijala, kontraindikovana kod bolesnika sa loše kontrolisanom hipertenzijom, ishemijskom bolešću srca, prebolelim moždanim udarom i perifernom vaskularnom bolešću.

Tabela I Analgetici u terapiji ataka migrene (4)

Table I Analgesics for acute migraine treatment (4)

Analgetik	Inicijalna doza (mg)
Acetilsalicilna kiselina	1000
Ibuprofen	400-600
Naproksen	500-700
Diklofenak	50-100
Paracetamol	1000

Tabela II Triptani u terapiji ataka migrene (3)

Table II Triptans for acute migraine treatment (3)

Triptan	Oblik i doza leka (mg)
Sumatriptan*	Tablete, 50 i 100 Sprej za intranazalnu primenu, 10 i 20 Supozitorije 25 Injekcije za supkutanu primenu 6
Zolmitriptan*	Tablete 2,5 i 5 Sprej za intranazalnu primenu, 2,5 i 5
Naratriptan**	Tablete, 2,5
Rizatriptan**	Tablete, 10
Almotriptan**	Tablete, 12,5
Eletriptan**	Tablete, 40
Frovatriptan	Tablete, 2,5

* dostupan samo oralni oblik

** nije registrovan u našoj zemlji

Čitava nova klasa lekova, antagonista receptora za peptid sličan kalcitoninu (CGRP), sa zbirnim nazivom gepanti je u III fazi kliničkih ispitivanja. Ovi lekovi nemaju vazokonstriktorni efekat, a za sada je pokazano da su efikasniji od placeba, kao i da nisu manje efikasni u poređenju sa triptanima (8). Selektivni agonista serotoninskih $1F$ ($5-HT_{1F}$) receptora - lasmiditan je slične efikasnosti kao triptani i takođe bez vazokonstriktornih potencijala. Studija SAMURAI sa više od 2000 bolesnika od kojih je preko 80% imalo vaskularne faktore rizika je pokazala da je lasmiditan značajno efikasniji od placeba, a da se neželjeni efekti kao što su vrtoglavica, parestezije, pospanost, nauzeja, malaksalost i letargija javljaju kod manje od 10% bolesnika. Dalje istraživanje ovog leka je nastavljeno u okviru SPARTAN studije (9).

Cilj profilaktičke terapije migrene je smanjenje učestalosti i/ili intenziteta ataka. Ova terapija se uvodi kada bolesnik ima više od dva ataka mesečno ili ukoliko terapija ataka nije dovoljno efikasna, kao i kada bolesnik ima česte ili prolongirane aure (3). Profilaktička terapija se smatra efikasnom ukoliko dovede do smanjenja učestalosti ili intenziteta ataka za 50% ili više, a bez značajnijih neželjenih efekata. Izuzetno je važno da se bolesnik pre uvođenja profilaktičke terapije obavesti o očekivanom efektu terapije da bi se na taj način postavila realna očekivanja. Počinje se sa najmanjom dozom leka koja se, zatim, postepeno povećava do ostvarivanja efikasnosti ili pojave neželjenih efekata. Profilaktička terapija se primenjuje minimalno tri meseca u maksimalnoj dozi koja se toleriše bez značajnijih neželjenih efekata pre procene efikasnosti. Kada se postigne redukcija učestalosti ataka, na svakih 6-12 meseci pokušava se postepeno smanjivanje doze leka do ukidanja da bi se proverilo da li je bolesniku i dalje potrebna ova terapija. U Tabeli III su navedeni lekovi koji predstavljaju lekove prvog izbora u profilaktičkoj terapiji migrene (4). Kao lekovi drugog izbora preporučuju se amitriptilin u dozi od 10 do 100 mg na dan jednokratno pred spavanje, a posebno je koristan kod bolesnika koji imaju koegzistirajuću migrenu i GTT, zatim naproksen u dozi 2×500 mg koji je posebno koristan za kratkotrajnu prevenciju menstrualne migrene (10), kao i bisoprolol u dnevnoj dozi 5-10 mg.

3. Terapija GTT

U terapiji epizodične GTT primenjuju se NSAIL u dozama koje su manje u poređenju sa onima koje se primenjuju u ataku migrene - Tabela IV (11). Primenu ovih lekova je potrebno ograničiti na 14 ili manje dana u mesecu, zbog opasnosti od razvoja GPUM. Profilaktička terapija se primenjuje kod bolesnika sa hroničnom GTT gde je, najčešće, efikasnost navedenih analgetika ograničena ili izostaje. Kod bolesnika sa čestom epizodičnom GTT primenjuje se profilaktička terapija ukoliko postoji opasnost od razvoja GPUM. Lek prvog izbora je amitriptilin u dozi 10-75 mg koji redukuje broj ataka za 30% u poređenju sa placebom (12). U pojedinačnim studijama je pokazana efikasnost mirtazapina u dozi 15-30 mg (13) i venlafaksina u dnevnoj dozi od 150 mg

(14). Lekovi se uvode u najmanjoj dozi, a titracija do postizanja efekta se vrši postepeno, tokom nekoliko nedelja da bi se poboljšala komplijansa. U terapiji hronične GTT nije pokazana efikasnost selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina, mišićnih relaksanasa, niti botulinskog toksina (11).

Tabela III Profilaktička terapija migrene (4)

Table III Prophylactic treatment of migraine (4)

Lek	Dnevna doza (mg)	Neželjeni efekti
Beta-blokatori Metoprolol Propranolol	50-200 40-240	Zamorljivost, vrtoglavica, smanjena fizička kondicija, hladni ekstremiteti
Antiepileptici Topiramat	25-200	Parestezije, sedacija, kognitivne smetnje, vrtoglavica, gubitak telesne težine, renalna kalkuloza
Valproati	500-1800	Dispepsija, tremor, porast telesne težine, oštećenje jetre, trombocitopenija, fetalne malformacije
Blokatori kalcijumskih kanala Flunarizin*	5-10	Pospanost, zamorljivost, porast telesne težine, depresija, Parkinsonova bolest

*nije registrovan u našoj zemlji

Tabela IV Analgetici u terapiji ataka GTT (11)

Table IV Analgesics for acute treatment of tension-type headache (11)

Analgetik	Doza (mg)
Ibuprofen	200-800
Acetilsalicilna kiselina	500-1000
Naproksen	250-500
Diklofenak	12,5-100
Paracetamol	1000

4. Terapija GPUM

Smatra se da je obustava prekomerno upotrebljavanog analgetika *sine qua non* terapije GPUM koja dovodi do izlečenja hronične glavobolje i povratka na prethodnu epizodičnu formu u kojoj su lekovi terapije ataka opet efikasni (15). Od izuzetnog je značaja za obustavu analgetika uključiti bolesnika kao aktivnog partnera terapije odgovarajućim informacijama i podrškom tokom obustave. Analgetici se obustavljaju potpuno ili se njihova primena ograničava na dva puta nedeljno tokom naredna dva meseca. Simptomi apstinencije koji obuhvataju glavobolju sa mučninom, povraćanjem, poremećajem spavanja, agitacijom, anksioznošću, hipotenzijom i tahikardijom mogu da traju 2-10 dana što zavisi od tipa prekomerno upotrebljavanog leka, najkraći za triptane kada traju 2-3 dana, a najduži za kombinovane analgetske preparate koji sadrže kodein ili ergotamin (16). Većina bolesnika se leči ambulantno, a hospitalizacija se savetuje bolesnicima sa prekomernom upotrebom opioda ili barbiturata, značajnim kardiovaskularnim ili psihijatrijskim komorbiditetima, kao i onima kod kojih je prethodno ambulantno lečenje bilo neuspešno (15). U periodu apstinencijalnih simptoma, kao terapija podrške, se mogu primeniti levomepromazin (lek nije registrovan u našoj zemlji) 12,5-25 mg ili prometazin (lek nije registrovan u našoj zemlji) 25 mg do tri puta dnevno tokom prve nedelje lečenja uz dalje postepeno smanjivanje doze leka (4). U slučaju izražene mučnine ili povraćanja primenjuje se metoklopramid u obliku supozitorija do tri puta na dan tokom prve nedelje lečenja uz dalju obustavu leka (4). Nema usklađenih stavova o potrebi i vremenu uvođenja profilaktičke terapije. Dok pojedini eksperti smatraju da je potrebno uvesti profilaktik sa započinjanjem obustave prekomerno upotrebljavanog leka zbog velike sklonosti GPUM ka recidivu, drugi zastupaju mišljenje da je potrebno sačekati dva meseca od obustave, zatim razmotriti dijagnozu postojeće glavobolje i uvesti profilaktik kada je indicirano po principima uvođenja profilaktičke terapije za migrenu, odnosno GTT (3,15).

5. Terapija klaster glavobolje

Zbog velikog intenziteta bola koji u roku od nekoliko minuta dostiže maksimum tokom ataka KG se primenjuju, uglavnom, parenteralne formulacije lekova. Pošto većina obolelih od ove glavobolje ima epizodičnu formu bolesti koja se odlikuje smenjivanjem perioda bola koji traje prosečno nekoliko nedelja i perioda remisije koji traje nekoliko meseci ili godina, profilaktička terapija se uvodi na početku bolnog perioda. Terapija se uvodi što pre, na samom početku perioda, a doze lekova se povećavaju brzo. Kada bolni period prestane, doza profilaktika se održava još dve nedelje, a zatim se započinje postepeno smanjivanje doze leka do ukidanja. U Tabeli V su navedeni lekovi i doze za terapiju ataka i profilaktičku terapiju KG (17). Infiltracija velikog potiljačnog živca suspenzijom betametazon propionata i betametazon natrijum fosfata sa rastvorom lokalnog anestetika je pokazala profilaktički efekat koji traje četiri

nedelje ili duže (18). Infiltracija se može ponoviti posle tri meseca, pošto česta primena ovih lekova dovodi do lokalne nekroze vezivnog tkiva i alopecije (18).

Tabela V Lekovi i doze za terapiju ataka KG (17)

Table V Acute and prophylactic treatment of cluster headache (17)

Lek	Formulacija i doza (mg)	Neželjeni efekti
Terapija ataka Kiseonik 100%	intranazalno, 7-12 L/min	Nema
Sumatriptan** Zolmitriptan***	supkutano, 6 intranazalno, 20 intranazalno, per os, 5-10	Osećaj pritiska u grudima ili vratu, mučnina, distalne parestezije, malaksalost
Profilaktička terapija Verapamil	240-960	Opstipacija, vrtoglavica, edemi potkolenica, zamorljivost, hipotenzija, bradikardija
Prednizon	1 mg/kg telesne težine	Porast telesne težine, akne, osteoporoza, dijabetes, hipertenzija, glaukom, promene raspoloženja
Litijum karbonat*,***	prema vrednostima u serumu	Mučnina, dijareja, poliurija, tremor, porast telesne težine

* u terapiji hronične KG

** parenteralni preparat nije registrovan u našoj zemlji

*** nije registrovan u našoj zemlji

6. Terapija glavobolja u uslovima hitnih službi

U uslovima hitnih medicinskih službi, terapija bi morala da bude jednostavna, lekovima dokazane efikasnosti, u formulacijama koje brzo postižu efekat (rektalno, intramuskularno ili intravenski). U Tabeli VI su navedeni lekovi koji se primenjuju u terapiji migrene u hitnim službama (19). Za terapiju migrenskog statusa, odnosno ataka

migrene koji traje duže od 72 sata i ne popušta na uobičajenu terapiju, ili rekurentne migrene, odnosno ataka koji se ponavlja tokom 24 sata po uspešnom inicijalnom lečenju, preporučuje se deksametazon u dozi od 10 mg, a zatim 4 mg na svakih 6 sati (20). Za terapiju GTT u uslovima hitne službe savetuje se primena NSAIL intramuskularno ili intravenski, uz istovremenu primenu oralnih benzodiazepina u slučajevima kada je prisutna anksioznost (19). Čak i u slučajevima sekundarnih glavobolja sa poznatim uzrokom navedeni lekovi se primenjuju da olakšaju bol bolesniku, imajući u vidu da efikasnost leka ne znači da je glavobolja primarna.

Tabela VI Terapija ataka migrene u hitnoj službi (19)

Table VI Acute migraine treatment in emergency settings (19)

Lek	Formulacija i doza (mg)	Neželjeni efekti
Ketolorak	im. 60 + 30 (posle 8h)	Gastrointestinalne smetnje, vrtoglavica, pospanost
Acetilsalicilna kiselina*	iv. 1000	Gastrointestinalne smetnje, alergija
Metamizol	iv. 1000	Hipotenzija, alergija, agranulocitoza
Dihidroergotamin**	in., rec. 2	Porast krvnog pritiska, anginozni bol
Sumatriptan	sc. 6; in.20, rec. 25	Pritisak u grudima, mučnina, distalne parestezije, malaksalost
Metoklopramid	iv. ili im.10	Sedacija, akatizija, ekstrapiramidni simptomi
Ondansetron	iv. 4-8	Dijareja, groznica, vrtoglavica, opstipacija, raš, zamagljen vid, mišićni spazmi
Prochlorperazin**	iv. ili im.5-10	Sedacija, agitacija, hipotenzija, vrtoglavica, ekstrapiramidni simptomi
Meperidin**	sc., iv., im., 25-100	Sedacija, dezorijentacija, akatizija, opstipacija, zavisnost
Diazepam	iv. 5-10	Sedacija, hipotenzija, zavisnost

im. - intramuskularno, iv. - intravenski, sc. - supkutano, in. - intranazalno, rec. -rektalno

*parenteralni preparat nije registrovan u našoj zemlji

**nije registrovan u našoj zemlji

7. Menstrualna migrena i terapija glavobolja u trudnoći

Principi terapije ataka menstrualne migrene se ne razlikuju značajno od navedenih opštih principa, uz napomenu da su ataci menstrualne migrene, obično, terapijski rezistentniji (21). Preporučuje se ciklična primena lekova koja se počinje dva dana pre prvog dana menstrualnog krvarenja i traje šest dana. Efikasnost ove kratkotrajne profilakse je pokazana za naproksen u dozi od 500 mg primenjen dva puta dnevno i frovatriptan u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno (4,19). Ukoliko se već primenjuje profilaktička terapija kod bolesnica koje pored menstrualne imaju i nemenstrualne atake migrene, doza profilaktičkog leka se može povećati u navedenom periodu (4,19). Efikasnost je pokazao i magnezijum u dnevnoj dozi od 360 mg koji se primenjuje u drugoj fazi ciklusa (19). Za žene koje koriste hormonske kontraceptive savetuje se produžavanje kontinuirane primene kontraceptiva tokom perioda od 9 nedelja, umesto 3, a zatim sedam dana pauze, ili primena navedenih cikličnih profilaktičkih lekova pre perioda bez hormonskih tableta (19).

Kod 70% žena sa migrenom ataci nestaju ili se značajno proređuju tokom trudnoće, da bi se ponovo vratili na prethodnu učestalost posle porođaja ili po završetku dojenja. Ukoliko je, ipak, potrebna farmakoterapija, za atake se najbezbedijim smatra paracetamol u dozi od 1000 do 1500 mg. Novi podaci, međutim, ukazuju na moguću vezu prenatalne izloženosti paracetamolu i povećanog rizika od astme, kao i sindroma smanjene pažnje i dečje hiperaktivnosti (22,23). U trudnoći, a naročito u prvom trimestru se izbegava primena NSAIL i preparata sa kodeinom, a primena ergotamina je kontraindikovana tokom čitavog graviditeta zbog sposobnosti da kontrahuje uterus (4,19). U poslednjem trimestru se izbegava metoklopramid, a dozvoljena je primena domperidona (24). Registar trudnica koje su koristile sumatriptan pokazuje da ovaj lek, najverovatnije, nema teratogeni potencijal, kao i da je pojava fetalnih malformacija u okvirima one koja se javlja u populaciji koja nije izložena ovom leku (4). Međutim, prevremeni porođaj i manja težina novorođenih u poređenju sa prosekom su registrovani pri primeni sumatriptana (25). Za sada, za ostale triptane nema dovoljno podataka o bezbednosti primene u trudnoći (25). Za žene kojima je, zbog učestalih ataka u trudnoći, potrebno da se uvede profilaktička terapija, najbezbednijim se smatraju metoprolol, propranolol, amitriptilin i magnezijum, i to po završetku prvog trimestra (3,4). Beta-blokatori nemaju teratogeni potencijal, ali mogu da dovedu do intrauterinog zaostajanja rasta, hipoglikemije, bradikardije i, kasnije, respiratorne depresije. Amitriptilin je potrebno obustaviti 7 dana pre porođaja da bi se izbegao apstinencijalni sindrom novorođenčeta koji se odlikuje respiratornim distresom i otežanim hranjenjem.

Tokom dojenja se za terapiju ataka preporučuju paracetamol, neki NSAIL i sumatriptan. Po primeni ostalih triptana savetuje se da se ne doji naredna 24 sata. Izbegava se primena acetilsalicilne kiseline, benzodiazepina, ergotamina i

metoklopramida. U periodu dojenja, kao profilaktici se mogu primenjivati valproati (4,24).

8. Terapija glavobolja kod starijih

Za terapiju ataka migrene najbezbedniji je paracetamol, a zatim NSAIL ukoliko nema gastrointestinalnih ili renalnih komorbiditeta. Domperidon je bezbedniji od metoklopramida zbog manjeg potencijala da izazove ekstrapiramidne neželjene efekte. Samo nekoliko studija je istraživalo primenu triptana kod osoba starijih od 65 godina koji nemaju vaskularne faktore rizika, i nije uočen veći rizik od kardio- ili cerebrovaskularnih komplikacija u odnosu na opštu populaciju. Ergotamini su kontraindikovani zbog izraženog vazokonstriktornog potencijala. Opioidi se ne savetuju zbog potencijala da izazovu dezorijentaciju, sedaciju i mučninu (26).

Lekovi prvog izbora u profilaksi migrene su, u ovom životnom dobu, lekovi iz grupe beta-blokatora koji se ne smeju primenjivati ukoliko postoji opstruktivna plućna bolest ili bradikardija, a poseban oprez je potreban ukoliko postoji dijabetes (26). Zbog visoke prevalencije depresije u starijem dobu, antidepresivi su dobra terapijska opcija. Izbegavaju se triciklični antidepresivi kao što je amitriptilin, zbog potencija za izazivanje sedacije, kognitivnih poremećaja, aritmije, posturalne hipotenzije, povećanja intraokularnog pritiska i urinarne retencije. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili serotonina i noradrenalina se bolje tolerišu, ali su i manje efikasni u profilaksi migrene. Od antiepileptika najefikasniji su topiramat i valproati. Potreban je oprez pri primeni topiramata zbog potencijala da indukuje kognitivne poremećaje i sedaciju, kao i kod osoba sa glaukomom i nefrolitijazom. Valproati mogu da dovedu do tremora, ataksije i posledično padova, kao i oštećenja jetre. Nekoliko pozitivnih izveštaja postoji o efikasnosti lizinopрила i kandasartana u profilaksi migrene što je korisno naročito ukoliko postoji hipertenzija (19).

U terapiji GTT kod starijih, za atake se preporučuju paracetamol i NSAIL, a za profilaksu mirtazapin, kao i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili serotonina i noradrenalina (19).

Literatura:

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher AI et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
2. Stovner L, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010 Aug;11(4):289-99.
3. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.
4. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, Poulsen L, Rasmussen MJ, Kruuse C, Jensen R. Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain*. 2012 Feb;13 Suppl 1:S1-29.
5. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B, Banik N. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. *Cephalalgia*. 2004 Nov;24(11):925-33.
6. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4:CD008541.
7. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache*. 2003 Jul-Aug;43(7):729-33.
8. Messina R, Goadsby PJ. CGRP - a target for acute therapy in migraine: Clinical data. *Cephalalgia*. 2018 Jan 1:333102418768095.
9. Obermann M, Holle D. Recent advances in the management of migraine. *F1000Res*. 2016 Nov 21;5:2726.
10. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. *Neurology*. 1985 Sep;35(9):1304-10..
11. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010 Nov;17(11):1318-25.
12. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 May 2;285(17):2208-15.
13. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1706-11.
14. Zissis N, Harmoussi S, Vlaikidis N, Mitsikostas D, Thomaidis T, Georgiadis G, Karageorgiou K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in outpatients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007 Apr;27(4):315-24.
15. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. *Cephalalgia*. 2012 Apr;32(5):420-2.

16. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. *Cephalalgia*. 2006 Oct;26(10):1192-8.
17. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13(10):1066-77.
18. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2005 Nov;118(1-2):92-6.
19. Sarchielli P, Granella F, Prudenizano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, Pinessi L, Alessandri M, Antonaci F, Fanciullacci M, Ferrari A, Guazzelli M, Nappi G, Sances G, Sandrini G, Savi L, Tassorelli C, Zanchin G. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J Headache Pain*. 2012 May;13 Suppl 2:S31-70.
20. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasone to prevent relapse in acute migraine headache. *Headache*. 2008 Mar;48(3):333-40.
21. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2159-63.
22. Tepper D. Pregnancy and lactation—migraine management. *Headache*. 2015 Dec 24;55 (6):607–8.
23. Wells R, Turner D, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing migraine during pregnancy and lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Apr;16(4):40.
24. Lay C, Broner S. Special considerations in the treatment of migraine in women. *Semin Neurol*. 2006 Apr;26(2):217-22.
25. Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, Nickel C, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache*. 2015 Apr;55(4):490-501.
26. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. *Drugs Aging*. 2006;23(6):461-89.

Pharmacotherapy of the most frequent headaches in adults

Jasna Zidverc-Trajković

University of Belgrade - School of Medicine, Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Dr Subotica street N6, 11000 Belgrade, Serbia

e-mail: jzidverc@gmail.com

Summary

Tension-type headache, migraine, cluster headache and medication overuse headache are the most frequent headaches in adults. First-line treatments for migraine attack are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and triptans, and metoprolol, propranolol, topiramate, valproates and flunarizine (not registered in Serbia) for prophylactic therapy. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are recommended for attacks of tension-type headache and amitriptyline, mirtazapine and venlafaxine as prophylactic therapy. Cluster headache attack should be treated with oxygen, sumatriptan or zolmitriptan, while verapamil and prednisone are efficacious as prophylactics for episodic and lithium carbonate for chronic form of the disorder. Medication overuse headache is treated by withdrawal of overused medication with or without introduction of prophylactic treatment. Careful selection of drugs is needed for pregnancy and lactation, as well as for elderly patients.

Key words: tension-type headache, migraine, cluster headache, medication overuse headache, pharmacotherapy