Analiza djelotvornosti i sigurnosti analgetika za migrenu kod odraslih na listi osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Vučko, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:325744

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I

MEDICINSKI FAKULTET

Anamarija Vučko

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI ANALGETIKA ZA MIGRENU KOD ODRASLIH NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Diplomski rad

Akademska godina:
2015./2016.

Mentorica:
izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Anamarija Vučko

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI ANALGETIKA ZA MIGRENU KOD ODRASLIH NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Diplomski rad

Akademska godina:
2015./2016.

Mentorica:
izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad 2016.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet:
Tema rada je prihvaćena na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: izv. prof. dr. sc. Livia Puljak
Pomoć pri izradi: Marina Biočić

ANALIZA DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI ANALGETIKA ZA MIGRENU KOD ODRASLIH NA LISTI OSNOVNIH LIJEKOVA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Anamarija Vučko, broj indeksa: 23

Sažetak:

Uvod: Migrene su najčešća vrsta glavobolje s većom pojavnošću u žena (18%) nego muškaraca (6%), od čega je gotovo polovica nedijagnosticirana ili krivo liječena. Terapija migrene dijeli se na akutnu i preventivnu, međutim, najčešće su potrebne obje vrste terapije. Na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) nalaze se tri analgetika s indikacijom liječenja akutnog napadaja migrene: acetilsalicilna kiselina (ASK), ibuprofen i paracetamol.

Cilj istraživanja: Procijeniti djelotvornost i sigurnost analgetika za migrenu kod odraslih koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) temeljem dokaza iz sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa.

Metode: Pretražene su četiri bibliografske baze podataka Embase, MEDLINE, CDSR i DARE do datuma 16. veljače 2016. Uključeni su sustavni pregledi koji su proučavali djelotvornost i sigurnost ASK, ibuprofena i/ili paracetamola u usporedbi s placebom i/ili aktivnim komparatorom u terapiji migrene u odraslih. Dva autora su neovisno izvršila probir i izvadila podatke iz uključenih sustavnih pregleda**.** Kvaliteta sustavnih pregleda procijenjena je ljestvicom AMSTAR za procjenu kvalitete sustavnih pregleda.

Rezultati: Uključeno je 12 sustavnih pregleda koji su proučavali djelotvornost i sigurnost ASK, paracetamola i ibuprofena za odrasle osobe s migrenom. Osam sustavnih pregleda koji su analizirali ASK došli su do jednakog zaključka da je ASK učinkovitija od placeba u terapiji migrene u odraslih. Sustavni pregledi koji su kao aktivni komparator imali sumatriptan zaključili su da nema statistički značajne razlike u djelotvornosti ASK i sumatriptana, ali da se zbog manjeg broja nuspojava ASK može preporučiti prije triptana. Pet sustavnih pregleda koji su analizirali paracetamol došli su do zaključka da je paracetamol značajno učinkovitiji od placeba, osim jednog sustavnog pregleda koji daje slabu preporuku za primjenu paracetamola, jer su nuspojave veće od moguće koristi u terapiji akutnog napada migrene. Sedam sustavnih pregleda koji su analizirali ibuprofen imaju jednaki zaključak da je ibuprofen značajno učinkovitiji od placeba u terapiji migrene u odraslih. Sustavni pregledi koji su obuhvaćali i aktivne komparatore zaključili su da je ibuprofen podjednako učinkovit kao rofekoksib, kombinacija ASK i metoklopramida i niske doze sumatriptana i naratriptana. Nuspojave u primjeni ibuprofena su uglavnom blage i prolazne, bez značajne razlike u pojavnosti od placeba.

Zaključak: Analiza dostupnih dokaza iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti ASK, ibuprofena i paracetamola pokazuje da su ti lijekovi opravdano uvršteni na SZO EML kao lijekovi za migrenu odraslih.

Ključne riječi: migrena, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, paracetamol

Rad sadrži: 101 stranica, 3 slike, 19 tablica, 0 priloga, 127 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Damir Sapunar – predsjednik
2. doc. dr. sc. Ivana Mudnić – član
3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak – član-mentor

Datum obrane:

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Teslina 10 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 1.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of PHARMACY
University of Split, Republic of Croatia

Scientific area: Biomedical Sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title:
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. and Faculty Council of School of Medicine, session no.
Supervisor: Livia Puljak, MD, PhD, Associate Professor
Technical assistance: Marina Biočić

ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ANALGESICS INDICATED FOR MIGRAINE IN ADULTS ON THE WORLD HEALTH ORGANIZATION ESSENTIAL MEDICINES LIST

Anamarija Vučko, index number: 23

Summary:

Background: Migraines are one of the most common types of headache with higher prevalence in women (18%) than in men (6%), almost half of whom are undiagnosed or undertreated. Treatment of migraine can be acute or preventive, but it often involves both types of therapy. There are three analgesics indicated as antimigraine medicines for acute attacks in adults on the World Health Organization Essential Medicines List (WHO EML): acetylsalicylic acid (ASA), ibuprofen and paracetamol.

Objective: To evaluate efficacy and safety of analgesics indicated for migraine in adults on the World Health Organization Essential Medicines List (WHO EML), based on available evidence from systematic reviews (SRs) of randomized controlled trials.

Methods: Four databases were searched: Embase, MEDLINE, CDSR and DARE up to 16. February 2016. Systematic reviews, which searched for efficacy and safety of ASA, ibuprofen and/or paracetamol compared to placebo and/or active comparator for treatment of migraine in adults, were included. Two review authors independently screened studies for inclusion and extracted data from the included SRs. The methodological quality of SRs was assessed using the AMSTAR tool.

Results: Twelve systematic reviews assessing the efficacy and safety of ASA, paracetamol and ibuprofen for adults suffering from migraines were included. Eight systematic reviews that analyze ASA came to the same conclusion that ASA was more effective than placebo in the treatment for migraine in adults. Systematic reviews in which sumatriptan was the active comparator concluded that there was no statistically significant difference in the effectiveness of ASA and sumatriptan, but that, due to a fewer number of side effects, ASA may be recommended before a triptan. Five systematic reviews that analyzed paracetamol concluded that paracetamol is significantly more effective than placebo, except for one systematic review that gives a weak recommendation for using paracetamol, because the risk of side effects is higher than the possible benefit in the treatment of acute migraine attack. Seven systematic reviews that analyzed ibuprofen have the same conclusion that ibuprofen is significantly more effective than placebo in migraine treatment in adults. Systematic reviews that also included active comparators concluded that ibuprofen is as effective as rofecoxib, a combination of ASA and metoclopramide and low doses of sumatriptan and naratriptan. Side effects of ibuprofen were mainly mild and transient, not significantly different from that of placebo.

Conclusion: The analysis of the available evidence from systematic reviews of the efficacy and safety of ASA, ibuprofen and paracetamol shows that these medicines are justifiably included in the WHO EML as treatments for migraine in adults

Keywords: migraine, acetylsalicylic acid, ibuprofen, paracetamol

Thesis contains: 101 pages, 3 figures, 19 tables, 0 supplement, 127 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Full Professor Damir Sapunar, MD, PhD – Chairman
2. Assistant Professor Ivana Mudnić, MD, PhD – member
3. Associate Professor Livia Puljak, MD, PhD – member-supervisor

Defense date:

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in the Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Teslina 10 and Library of School of Medicine, Šoltanska 1.

ZAHVALA

Hvala mojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Liviji Puljak, koja je svojim stručnim i dosljednim, a još važnije, pažljivim i strpljivim pristupom, učinila pisanje ovog rada zanimljivim putovanjem. Zahvaljujem suradnici Marini Biočić na ugodnoj zajedničkoj suradnji. Zahvaljujem svojoj obitelji, kolegama i prijateljima na strpljenju, ljubavi i razumijevanju.

"Diplomski rad je izrađen u Laboratoriju za istraživanje boli Medicinskog fakulteta u Splitu."

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Definicija boli 1

1.2. Podjela boli 4

1.2.1. Podjela boli prema trajanju 4

1.2.2. Podjela boli prema mehanizmu nastanka 5

1.3. Liječenje boli 6

1.3.1. Farmakološko liječenje boli 7

1.3.2. Nefarmakološko liječenje boli 17

1.4. Migrena 19

1.4.1. Patofiziologija migrene 22

1.5. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 23

1.6. Ispitivanje djelotvornosti lijeka 24

1.6.1. Djelotvornost lijeka 24

1.6.2. Hijerarhija dokaza u medicini 24

1.6.3. Randomizirani kontrolirani pokus 26

1.6.4. Sustavni pregled 27

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 29

3. METODE 30

3.1. Pretraživanje Osnovne liste lijekova Svjetske zdravstvene organizacije 30

3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka 31

3.3. Kriteriji uključenja i isključenja 35

3.4. Probir i uključivanje studija 35

3.5. Vađenje podataka 36

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja 36

3.7. Analiza podataka 37

4. REZULTATI 38

4.1. Uključeni sustavni pregledi 39

4.2. Sustavni pregledi u kojima je analizirana acetilsalicilna kiselina 64

4.3. Sustavni pregledi u kojima je analiziran paracetamol 68

4.4. Sustavni pregledi u kojima je analiziran ibuprofen 72

4.5. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda 78

5. RASPRAVA 81

6. ZAKLJUČAK 84

7. POPIS LITERATURE 85

8. SAŽETAK 95

9. SUMMARY 97

10. ŽIVOTOPIS 99

1. UVOD

1.1. Definicija boli

Bol je, prema definiciji Svjetskog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP), neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili uvjetovano tom ozljedom (1). Iako je bol nadasve neugodan doživljaj, vrijednost tog mehanizma je neizmjerna i evolucijski iznimno važna za preživljenje. Bol upozorava na moguću ozljedu, upućuje na zaštitu, imobilizaciju i izolaciju oštećenog tkiva kako bi se spriječilo daljnje ozljeđivanje, pomaže u održavanju ravnoteže organizma (2). Bol je subjektivno iskustvo i ne postoji instrument koji može izmjeriti i točno locirati bol. Stoga je glavni pokazatelj i mjerilo boli pacijentov osobni doživljaj i opis vrste, vremena, jačine i lokacije boli. Definicija boli kao oštre ili tupe, konstantne ili ponavljajuće daje najbolje tragove za otkrivanje uzroka boli (3). Percepcija podražaja kao bolnog ili ne, ne ovisi samo o prirodi i jačini podražaja, nego i o nizu čimbenika kao što su psihološko stanje pojedinca, osjećaji, iskustvo, sjećanje, očekivanje, kultura, okolina u kojoj se pojedinac nalazi i još mnogi drugi. Percepcija osjeta je stvarna, bez obzira na postojanje ozljede ili ne, a u njezinu oblikovanju sudjeluje i spoznaja, u koju je u konačnici uključeno niz brojnih čimbenika (4). Dakle, iako bol ima očite osjetne kvalitete, radi se o izrazito osobnom i vrlo složenom iskustvu koje sadrži i osjećajne i motivacijske komponente, a na čiji intenzitet, trajanje i kvalitetu djeluje široka lepeza vanjskih i unutarnjih faktora (5). Kao primjer utjecaja psihološkog stanja pojedinca može se uzeti depresija, u čijoj se prisutnosti prag boli znatno smanjuje, što je osobito izraženo kod kronične boli (6).

U normalnim okolnostima bol signalizira tjelesnu ozljedu ili patološki proces u organizmu, ali isto tako može izostati ako je velika površina tijela ozlijeđena. Ponekad je po intenzitetu bol neproporcionalna težini ozljede, a ponekad ostaje i nakon što je ozlijeđeno tkivo zacijelilo u potpunosti (7).

Bol je rezultat normalnog fiziološkog procesa unutar nociceptivnog sustava. Štetni podražaji koji izazivaju bol nazivaju se nociceptivnim podražajima, a slobodni živčani završetci koji reagiraju na te podražaje su nociceptori (8). Bol je složeno iskustvo koje se sastoji od opažanja bolnog podražaja i emocionalne reakcije, dok nocicepcija označava neurofiziološki mehanizam primanja i prijenosa bolnog podražaja, dajući tako informaciju o unutarnjem i vanjskom okruženju

organizma (9). Nociceptore aktiviraju mehanički, toplinski i kemijski podražaji dovoljno jakog intenziteta, pa prema tome razlikujemo pet vrsta receptora: mehanički, termalni, mehano-termalni, polimodalni i tihi receptori. Mehanički receptori reagiraju na pritisak, a termalni na izrazito nisku ili visoku temperaturu (10). Polimodalni receptori reagiraju na sve tri vrste podražaja i podražuju nemijelizirana C vlakna, a tihi receptori se aktiviraju tek nakon što im je prag podraživanja snižen upalom (11). Tihi receptori su aktivirani kemijskim podražajima, a na mehaničke i termalne odgovaraju samo nakon što su aktivirani (10).

Prag podražljivosti nociceptora je nešto niži od onog koji bi mogao izazvati oštećenje tkiva (11). Kemijske tvari koje mogu smanjiti prag podražljivosti, senzibilizirati nociceptore ili izravno uzrokovati akcijski potencijal nazivaju se algogene tvari (6). Kemijski spojevi koji podražuju kemosenzitivne receptore su bradikinin, serotonin, histamin, kalijevi ioni, kiseline, acetilkolin i proteolitički enzimi (12). Acetilkolin i serotonin također potiču izlučivanje prostaglandina i na taj način povećavaju senzitizaciju nociceptora (9). Prostaglandini i tvar P povećavaju osjetljivost živčanih završetaka, ali ih ne podražuju izravno (12). Tvar P pomaže degranulaciju mastocita i vazodilataciju, čime sudjeluje u upalnom odgovoru (9). Bradikinin je najpotentniji stimulans za bol.

Periferni živčani završeci su vrlo rasprostranjeni i razgranati u koži, pa njeno oštećenje aktivira više receptivnih polja (11). Aktivacija receptora pod utjecajem oslobođenog unutarstaničnog sadržaja naziva se periferna senzitizacija (6). Membrane nociceptora sadržavaju receptore koji taj, mehanički, kemijski ili toplinski podražaj, prevode u depolarizirajući električni potencijal (9) koji se kao signal prenosi u stražnji rog leđne moždine ili u kaudalnu jezgru trigeminalnog živca, odakle informacija nastavlja u moždano deblo, i konačno, u moždanu koru, gdje se stvara percepcija bolnog osjeta (8). U kralježničkoj moždini se aktiviraju sekundarni i tercijarni neuroni koji signal provode u više živčane centre (13).

Primarna aferentna vlakna smještena u perifernim živcima su glavni put prijenosa osjeta iz periferije. Ona inerviraju kožu, unutrašnje organe, uključujući i kosti (11). Primarna aferentna vlakna završavaju na neuronima smještenima u površinskim slojevima stražnjeg roga kralježničke moždine, marginalnom sloju, i želatinoznoj tvari, te sloju V. Završna vlakna u stražnjem rogu oslobađaju neurotransmitere koji aktiviraju postsinaptičke receptore neurona za

prijenos boli (9). Vlakna koja inerviraju glavu i tijelo smještena su u trigeminalnim spinalnim ganglijima i dijele se na velike svijetlo obojene A neurone i male tamno obojene B neurone (11).

Brzina kojom vlakno provodi akcijski potencijal je povezana s promjerom vlakna. Spora vlakna su nemijelinizirana C vlakna malog promjera koja prenose informaciju sporo, brzinom od 0,5 do 2 m/s, obično informaciju o boli koja je pobuđena kemijskim, a katkad i mehaničkim ili toplinskim podražajima. Vlakna koja provode brzu bol, brzinom od 6 do 30 m/s, su Aδ vlakna i reagiraju na mehaničke i toplinske bolne podražaje (12). C vlakna prenose toničku ili protopatsku bol koja je spora, tupa, difuzna i neodređena, dok Aδ vlakna prenose fazičku ili epikritičku bol koja je brza, oštra, akutna i može se dobro lokalizirati (6). Zbog takvog dvostrukog sustava inervacije bolni podražaj često sadrži dvostruki osjet boli: nakon prve, oštre boli nastupa spora, tupa bol (12).

Nakon što stignu u kralježničku moždinu, bolni se podražaji prenose u mozak preko tri uzlazna puta: spinotalamički put (izravna projekcija u talamus), spinobulbarni put (izravna projekcija u homeostatska područja medule i moždanog debla) i spinohipotalamički put (izravna projekcija u hipotalamus i veliki mozak). Spinotalamički put je povezan s osjetom boli, temperature i svrbeža (11). Dijeli se na klasični lateralni spinotalamični put za brzu bol, neospinotalamički put i medijalni spinotalamični put za trajnu bol, paleospinotalamični put (12). Signal koji prenose Aδ vlakna završava u marginalnoj lamini stražnjeg roga kralježničke moždine, gdje pobuđuje neurone drugog reda, odakle prelaze na suprotnu stranu kralježničke moždine i anterolateralnim kolumnama penju u više moždane centre. Podražujuće aminokiseline, glutamat i aspartat, i ATP, glavni su neurotransmiteri Aδ vlakana (6). Paleospinotalamični put uglavnom čine C vlakna koja završavaju u laminama II i III stražnjih rogova kralježničke moždine (želatinozna tvar). Prije nego uđu u laminu V, većina signala prolazi kroz neurone s kratkim vlaknima. Posljednji neuroni šalju duge aksone koji se združuju s vlaknima brzog puta. Aksoni prelaze na suprotnu stranu moždine, a zatim anterolateralnim putem idu prema mozgu. Tvar P je glavni neurotransmiter uključen u prijenos trajne boli (12). Tvar P može produljiti učinak glutamata (9).

Spinobulbarni put integrira nocicepcijski sustav s procesima koji su važni za homeostazu i ponašanje, npr. kardiovaskularne promjene, reakcija na bijeg, itd (11). Spinohipotalamički put prenosi informacije važne za složeni neuroendokrini i emocionalni odgovor na bolno stanje.

Talamični neuroni završavaju u primarnom i sekundarnom somatosenzoričnom području kore velikog mozga te je taj put važan za percepciju kvalitete i lokalizacije boli (9). Moždana kora omogućuje potpunu percepciju bolnog podražaja, iako bol doseže razinu svijesti već u talamusu (6). S obzirom da je mnoštvo moždanih struktura uključeno u percepciju osjeta boli, možemo zaključiti da je cijeli mozak centar za bol (11).

Intenzitet boli se razlikuje od osobe do osobe, što je dijelom posljedica i mogućnosti mozga da aktiviranjem sustava za nadzor boli, *analgezijskog sustava,* smanjuje ulazak bolnih signala u živčani sustav. Analgezijski sustav sastoji se od tri dijela. Neuroni iz *sive tvari i periventrikularnih područja* šalju signale u *veliku jezgru rafe,* odakle se signali prenose do *kompleksa za inhibiciju boli koji se nalazi u stražnjim rogovima kralježničke moždine*, gdje se bolni signali mogu zaustaviti prije nego se prekopčaju i krenu prema mozgu (12). Ovdje su važna dva inhibicijska neurotransmitorska sustava: noradrenergički i serotoninergički. Noradrenalin i serotonin stabiliziraju postsinaptičku membranu vežući se za postsinaptičke receptore. Sličnu funkciju imaju i opioidni polipeptidi koji se oslobađaju u kralježničkoj moždini i hipotalamusu. To su endorfini, enkefalini i dimorfini. Oni imaju svojstva slična opijatima i važni su modulatori boli. Stabiliziraju postsinaptičku membranu, vežu se na presinaptičke opioidne receptore i blokiraju oslobađanje neurotransmitera, tako sprječavajući prijenos informacija o bolnom podražaju (6).

1.2. Podjela boli

Dva osnovna principa za podjelu boli su prema:

- trajanju: akutna i kronična bol
- mehanizmu nastanka: organska i psihogena bol (14).

1.2.1. Podjela boli prema trajanju

Prema trajanju, bol se dijeli na akutnu i kroničnu.

Akutna bol je normalan odgovor na štetni podražaj koji ugrožava integritet organizma (14). Nastaje kao posljedica vanjske ili unutarnje ozljede i njezin je intenzitet najčešće u korelaciji s intenzitetom pokretačkih čimbenika. Ona je zaštitnog karaktera i može se dobro lokalizirati (6).

Gruba vremenska granica za odjeljivanje akutne boli od kronične je tri mjeseca (9). Ako se neprikladno liječi, često prelazi u kroničnu bol (6).

Kronična bol je dugotrajna, iscrpljujuća, patološka bol koja nema zaštitnu ulogu i koju prati niz emotivnih i psihičkih reakcija koje negativno utječu na kvalitetu života pacijenta. Može biti trajna ili ponavljajuća. Dijeli se na kroničnu bol uzrokovanu zloćudnom bolešću i na kroničnu bol koja nije uzrokovana zloćudnom bolešću. Kronična bol uzrokovana malignom bolešću nastaje ozljedom tkiva invazijom tumora, ili zbog ozljede nastale tijekom dijagnostičkog ili terapijskog postupka (14). Loše psihološko stanje, depresija, anksioznost i negativni osjećaji mogu pogoršati kroničnu bol (15). Kronična bol ima dvije karakteristične pojave, abnormalna stanja uzrokovana patološkom aktivacijom nociceptora, alodiniju i hiperalgeziju. Alodinija je pojava boli nakon podražaja koji u normalnim uvjetima ne uzrokuje bol, a hiperalgezija je prekomjerni bolni odgovor na štetni podražaj (9).

1.2.2. Podjela boli prema mehanizmu nastanka

Prema mehanizmu nastanka bol se dijeli na organsku, kod koje je prisutno oštećenje tkiva ili oštećenje živčanog sustava, i psihogenu, kod koje se ne može utvrditi organski uzrok (16).

Nadalje, organska bol može se podijeliti s obzirom na funkcioniranje središnjeg živčanog sustava na nociceptivnu, upalnu i patološku bol (5).

Prva vrsta organske boli je upozoravajuća bol kojoj je svrha otkriti i minimalizirati kontakt sa štetnim tvarima (npr. vruće, hladne ili oštre tvari). S obzirom da je ta bol potaknuta kontaktom sa štetnim tvarima koje aktiviraju nociceptore, naziva se *nociceptivna* bol (5). Postoje dvije vrste nociceptivne boli: bol koja potječe iz kože i dubljih tkiva (npr. mišići, kosti) poznata kao *somatska* bol i bol koja dolazi od unutarnjih organa, *visceralna* bol. Somatska bol je obično dobro lokalizirana i kontinuirana, dok je visceralnu bol teže odrediti (10). Ozljede nekih unutarnjih organa neće prouzrokovati visceralnu bol jer npr. pluća, bubrezi i jetra nemaju senzorne nociceptore. Ova bol je najčešće difuzna i često je prate autonomni refleksi kao što su mučnina, povraćanje, znojenje, itd (14).

Druga vrsta organske boli je također zaštitna. Nakon ozljede tkiva, ta bol pomaže zaštititi tkivo stvarajući okolnosti koje onemogućuju fizički kontakt i mobilizaciju ozlijeđenog dijela. Ta bol je

uzrokovana aktivacijom imunološkog sustava nakon ozljede tkiva ili infekcije i zbog toga se zove *upalna* bol (5). Teško ju je odvojiti od akutne boli, s obzirom da nakon svake akutne ozljede nastupa upalna reakcija (14).

Treća vrsta boli, *patološka* bol, nije zaštitne prirode, već je rezultat abnormalne funkcije živčanog sustava. Može se očitovati nakon ozljede živčanog sustava,ali također i u stanjima gdje nema oštećenja ili upale (psihogena bol) (5). Neuropatska bol je posljedica oštećenja živčanog tkiva, zbog čega dolazi do neuroplastičnih promjena i razvija se kronična bol koja može biti izrazito jaka (14). Najčešće se opisuje kao sijevajuća i paleća bol, uz prateće trnce i obamrlost (17).

1.3. Liječenje boli

Pristup liječenju kronične, a često i akutne boli, je multidisciplinaran. U liječenju boli primjenjuju se farmakološke metode liječenja kao što su paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), antidepresivi, opioidi i dr., i nefarmakološke metode liječenja kao što su fizikalna terapija, transkutana električna stimulacija živca (engl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS), ultrazvuk, laser, vježbe, primjena topline ili hladnoće, a katkada i komplementarne metode liječenja boli (npr. akupunktura, kiropraktika), te psihološke metode liječenja (psihološko savjetovanje, kognitivno-bihevioralna terapija, bihevioralna medicina) i intervencijske metode (npr. blokovi živca, kirurški zahvati) (18). S obzirom da je bol uvijek subjektivna, način liječenja boli treba biti individualan (19).

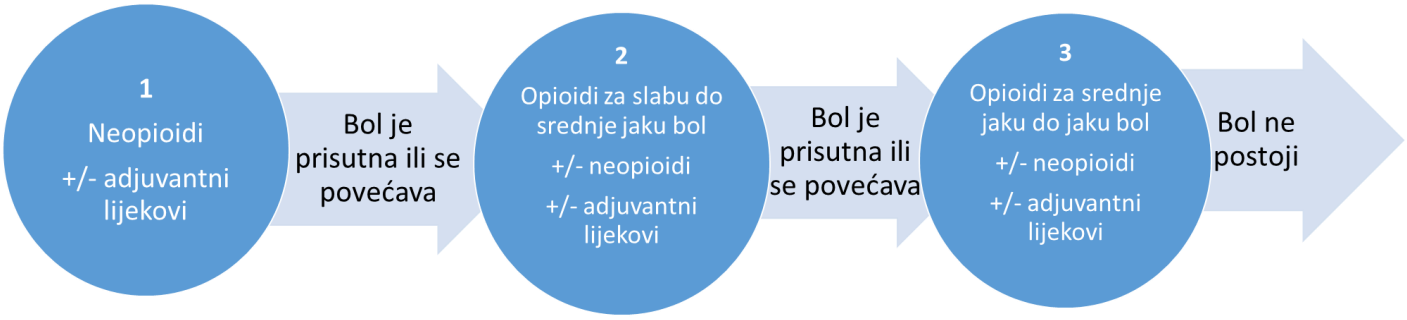
Optimalan način liječenja boli određuje se temeljem dobre anamneze i pregleda bolesnika (20). Procjena boli uključuje lokaciju, jačinu, vrstu, trajanje, početak te faktore koji pojačavaju ili smanjuju intenzitet boli. Jačinu boli pacijenti procjenjuju pomoću različitih ljestvica od kojih se najčešće koriste vizualno-analogna ljestvica (engl. *visual-analogue scale*, VAS) i numerička ljestvica s brojevima od nula do deset, gdje nula označava nepostojanje boli, a broj deset predstavlja najjaču bol (21, 22). Bol je nekad neproporcionalna težini ozljede i ozbiljnosti bolesti, a nekad se javlja i u izostanku ozljede (7). Glavni željeni ishodi liječenja kronične boli su smanjenje boli, obnavljanje funkcije, smanjenje afektivnog stresa, omogućavanje obavljanja svakodnevnih obaveza i podizanje kvalitete života na zadovoljavajuću razinu (19).

1.3.1. Farmakološko liječenje boli

Pri farmakološkom liječenju boli potrebno je koristiti odgovarajući lijek u odgovarajućoj dozi, na odgovarajući način i u pravo vrijeme, imajući na umu nuspojave i interakcije lijeka, ali i izbjeći pretjerani strah od pojave ovisnosti i drugih nuspojava. Izbor načina liječenja ne ovisi samo o jačini boli nego o komorbiditetu, psihološkom profilu i željama bolesnika (23). Važno je procijeniti vrstu i jačinu boli, procijeniti potencijalnu korist i štetu primijenjenog analgetika, titrirati dozu, paziti na interakcije, uzeti u obzir i primjenu nefarmakoloških mjera i uzeti u obzir adjuvantnu terapiju lijekovima (19). Lijek se može primijeniti peroralno, intravenski, intramuskularno, subkutano, rektalno, transdermalno, bukalno i sublingvalno, intranazalno, spinalno, epiduralno i inhalacijom. Najfiziološkiji put primjene je na usta, ako to bolesnikovo stanje dopušta. Lijekovi koji se rabe za liječenje boli mogu se podijeliti na neopioidne analgetike, opioide i ostale lijekove (23).

Ljestvica liječenja boli Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (Slika 1) preporučuje postupni pristup liječenju maligne boli, a takav pristup se može primijeniti i na liječenje akutne i kronične nemaligne boli (24). Liječenje boli se uglavnom počinje neopioidnim analgeticima, paracetamolom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Ukoliko je bol i dalje prisutna primjenjuju se blagi opioidi poput kodeina i tramadola, a ako i njihov učinak nije dovoljan, potrebno je primijeniti jake opioide, na prvom mjestu morfin, a zatim metadon ili fentanil (25). Morfin je još uvijek zlatni standard među opioidnim analgeticima (26). Kod težih bolesnika, ukoliko se procijeni da se radi o jakoj boli koja neće reagirati na slabe analgetike (akutni infarkt miokarda, politrauma, poslijeoperacijska bol, maligna bol i dr.), odmah se primjenjuju opioidi (7). Neke ljestvice liječenja boli sadrže i četvrti stupanj za intervencijske postupke kao što su blokovi živaca i epiduralne infuzije (24).

Slika 1. Ljestvica liječenja boli Svjetske zdravstvene organizacije (22)



1.3.1.1. Neopioidni analgetici

Lijekovi izbora za liječenje blage do umjerene akutne boli su neopioidni analgetici – NSAIL i analgoantipiretici (24, 27). Najčešće se koriste u liječenju mišićno-koštanih bolova, glavobolje, zubobolje, itd (28). Razlika između analgoantipiretika i NSAIL-a je ta što analgoantipiretici imaju slabiji protuupalni učinak koji se očituje tek pri višim dozama. Medijatori upale, prostaglandini, podražujući živčane završetke uzrokuju bol, a podešavajući hipotalamusni regulator na višu temperaturu uzrokuju povećanje tjelesne temperature (23). Mehanizam djelovanja lijekova iz te skupine je inhibicija sinteze prostaglandina inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX), čime se očituje analgetsko djelovanje. Postoje tri vrste ciklooksigenaze. COX-1 ima konstitutivnu ulogu, pridonosi zaštiti želučane sluznice, utječe na regulaciju protoka krvi kroz bubreg i ima utjecaj na agregaciju trombocita. COX-2 aktiviraju upalni posrednici kao što su citokini, i inducibilna je, tj. potiče upalni odgovor stimulirajući proizvodnju prostaglandina (28). Smatra se da omjer inhibicije COX-1/COX-2 određuje vjerojatnost nuspojava s obzirom da je inhibicija COX-1 odgovorna za gastrointestinalne i bubrežne nuspojave, a inhibicija COX-2 za protuupalno djelovanje (19). Antipiretičko djelovanje je posljedica utjecaja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu (23).

1.3.1.1.1. Analgoantipiretici

U skupinu analgoantipiretika spadaju:

- derivati salicilata (acetilsalicilna kiselina)
- derivati anilina (paracetamol)
- derivati pirazolona (metamizol i propifenazon) (23).

Acetilsalicilna kiselina (ASK), poznatija pod tvorničkim nazivom Aspirin, ima analgetički, antipiretički, antitrombocitni i, u višim dozama, protuupalni učinak jednak onome NSAIL-a (7). Mehanizam djelovanja aspirina je ireverzibilna acetilacija COX. Uzima se za ublažavanje slabijih i srednje jakih bolova (29). ASK je u većim dozama podjednako aktivna prema COX-1 i COX-2, a niske doze ASK (<100 mg/dan) inhibiraju gotovo isključivo trombocitni COX-1 (20).Učinkovit je kod glavobolje, koštane i mišićne boli i dismenoreje (23). Rabi se za protuupalnu terapiju u većim dozama i za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda i moždanog udara u manjim dozama zbog antiagregacijskog učinka (75 do 100 mg) (20, 29). Najčešće nuspojave su gastrointestinalni bolovi i krvarenje. Kontraindicirana je upotreba u djece mlađe od 12 godina zbog mogućnosti pojave iznimno opasnog Reyevog sindroma (23).

Paracetamol je uz acetilsalicilnu kiselinu najčešće upotrebljavan analgetik i, općenito, jedan od najčešće korištenijih lijekova na svijetu (23). Zbog dobrog analgetskog učinka i blagih nuspojava niske učestalosti, paracetamol je prvi lijek izbora u liječenju blagih do umjerenih neupalnih bolova poput glavobolje, mialgije, boli nakon porođaja i druge (24). Mehanizam djelovanja paracetamola je inhibicija centralne COX-2 i selektivna inhibicija COX-3, pojačavanje neurotransmisije serotoninom, inhibicija serotoninskih 5-HT3 receptora koji su pronociceptivni (30) i stvaranje dušikova oksida (NO) (23). Analgetski i antipiretski učinci su jednaki onima od ASK, dok antiagregacijski i protuupalni učinak izostaju, zbog izostanka blokade COX na periferiji (19). Iz istog razloga ne dovodi do oštećenja želučane sluznice ili štetnih učinaka na bubreg (7). S obzirom da je siguran za upotrebu kod djece, paracetamol je jedini analgetik, uz ibuprofen, koji se koristi za snižavanje povišene tjelesne temperature kod djece (31). Paracetamol je lijek izbora tijekom cijele trudnoće (24). Koristi se kada su salicilati kontraindicirani, npr. u

slučaju alergije ili nepodnošljivosti, u bolesnika s hemofilijom ili dijagnozom peptičkog ulkusa, u bolesnika u kojih ASK uzrokuje bronhospazam (20). Preporučeno doziranje je 325-500 mg svako 6 h, a toksične reakcije, koje mogu završiti fatalno, javljaju se u dozi od 4 do 6 g/dan (20). U slučaju predoziranja se koristi N-acetilcistein (32). Potreban je oprez kod dugotrajne primjene i kod bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre i bubrega zbog potencijalne nefrotoksičnosti (33) i hepatotoksičnosti (34). Dodavanjem kodeina paracetamolu analgetski učinak se povećava za 40% (20, 35).

Metamizol ima snažno analgetsko djelovanje i primjenjuje se za liječenje jake, akutne boli (23). Glavna teška nuspojava, zbog koje je gotovo izbačen iz upotrebe, je agranulocitoza (7).

Propifenazon je izbačen iz upotrebe kao samostalan lijek; koristi se u kombinaciji s ostalim analgoantipireticima (npr. ASK, paracetamol i propifenazon), s vitaminom C, kofeinom, antitusicima (kodein) ili simpatomimeticima (pseudoefedrin). Kao i metamizol, može izazvati oštećenje koštane srži (23).

1.3.1.1.2. Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi imaju protuupalno, antireumatsko, antipiretsko i analgetsko djelovanje (23). Najčešće se primjenjuju za liječenje upalne boli somatskog porijekla (20, 24). Mehanizam djelovanja je reverzibilna inhibicija biosinteze prostaglandina blokadom enzima COX (36). NSAIL imaju periferni i centralni učinak. Periferno smanjuju izlučivanje medijatora upale, i centralno blokiraju COX u kralježničkoj moždini čime smanjuju prijenos informacija o bolnim podražajima. Glavne nuspojave NSAIL-a su gastrointestinalni bolovi i krvarenje, poremećaj bubrežne funkcije, iz čega slijede edemi i povećani krvni tlak, a s tim i kadiovaskularni incidenti (37). Najmanji relativni rizik (RR) za nastanak gastrointestinalnih nuspojava ima ibuprofen u dozi 1200 mg/dan (19). Najniži kardiovaskularni rizik ima naproksen (38). Svi NSAIL mogu dovesti do povećanja krvnog tlaka, a s tim je prisutan i povećan rizik za kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje (19).

Po kemijskoj strukturi NSAIL se dijele na:

- derivate octene kiseline: diklofenak, sulindak, indometacin

- oksikame: piroksikam, meloksikam
- fenamate: flufenamin, meklofenamin
- derivate propionske kiseline: ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen
- koksibe: rofekoksib, celekoksib, etorikoksib (23).

Ibuprofen je podjednako aktivan prema COX-1 i COX-2, a u dozi od 2400 mg/dan ima i protuupalni, uz uobičajeni analgetski i antipiretski učinak (20).

S obzirom da su koksibi selektivni COX-2 inhibitori, sigurniji su za bolesnike s gastrointestinalnim tegobama, koje su posljedica inhibicije COX-1 (36). Međutim, dokazano je da povećavaju rizik od edema, hipertenzije i kardiovaskularnih nuspojava (39). Iz tog razloga, s hrvatskog tržišta je povučen rofekoksib, a odobreni su još celekoksib i etorikoksib (19).

Svi NSAIL smanjuju osjetljivost krvnih žila na bradikinin i histamin, poništavaju vazodilataciju uzrokovanu upalom i povećavaju kardiovaskularni rizik. Nadražuju sluznicu gornjeg dijela probavnog sustava, mogu izazvati krvarenja i ulkuse. Nefrotoksični su i hepatotoksični. Jedan od načina da se zaštiti želudac i jetra od štetnih nuspojava te da se ostvari produljen učinak, jest rektalna primjena NSAIL-a u obliku čepića (23). Kombinacija s H2-antagonistima ili inhibiorima protonske pumpe može smanjiti rizik od pojave gastrointestinalnih nuspojava (37). Kombinacija NSAIL-a ili paracetamola s opioidima (kodein, kofein, dekstrometorfan) ima sinergistički učinak koji omogućuje smanjenje doze, a time i smanjenje toksičnih učinaka tih lijekova (19). Diklofenak može doći u fiksnoj kombinaciji s omeprazolom kako bi se zaštitio probavni sustav od mogućeg krvarenja. Dolazi i u obliku kapi za oči, gela za lokalnu primjenu, injekcija za intramuskularnu primjenu, rektalnih čepića i u obliku tekućine za ispiranje usne šupljine (20).

1.3.1.2. Opioidni lijekovi

Opijati su tvari dobivene iz opijuma. Tu se ubrajaju morfin i njegovi derivati, kodein, tebain i papaverin. Opioidi su sintetski dobiveni spojevi i imaju isti mehanizam djelovanja kao i opijati, a to je vezanje za opioidne receptore (23). Dok NSAIL utječu poglavito na osjetnu komponentu boli, opioidni analgetici umanjuju i osjetnu i emocionalnu komponentu boli. U bolesnika koji

pate od jake kronične boli primjena opioidnog analgetika je obično primarni oblik liječenja. Važno je pratiti stanje bolesnika i uvijek iznova procjenjivati njegovo stanje te prema tome prilagoditi plan liječenja (20). Dokazana je učinkovitost opioidnih lijekova u liječenju mišićno-koštanih bolova, kao što je osteoartritis (40, 41), bolova u leđima, neuropatske boli kao što je periferna neuropatija i postherpetička neuralgija (37) i boli zbog neoplazmi (7).

Mehanizam djelovanja opioidnih analgetika je vezanje za specifične receptore vezane za G-proteine, koji se nalaze u mozgu i kralježničkoj moždini i uključeni su u prijenos i modulaciju boli (42). Opioidi inhibiraju enzim adenilat ciklazu, smanjuju razinu cikličkog adenozin monofosfata (cAMP-a) u stanici, aktiviraju kalijeve kanale, izazivaju hiperpolarizaciju stanične membrane, inhibiraju otvaranje kalcijevih kanala i smanjuju oslobađanje neurotransmitora. Opioidi djeluju presinaptički tako da inhibiraju oslobađanje neurotransmitora kao što su acetilkolin, norepinefrin, serotonin, tvar P i glutamat, a postsinaptički inhibiraju neurone otvarajući kalijeve kanale i tako uzrokuju hiperpolarizaciju stanice (23). Postoje tri vrste opioidnih receptora: μ, κ i δ (42). Analgezija, euforija, respiracijska depresija, mučnina, povraćanje, smanjena pokretljivost probavnih organa, razvoj tolerancije i ovisnosti uglavnom su rezultati djelovanja opioida na μ receptore (20).

Učinci opioida mogu se podijeliti na središnje i periferne. Središnji učinci su analgetski učinak, sedativni učinak, euforija ili sedacija, respiracijska depresija i antitusični učinak, emetični učinak, miotički učinak i razvoj tolerancije. Periferno djelovanje opioida se očituje usporenim pražnjenjem želudca, smanjenom pokretljivošću i povećanim tonusom crijeva, povećanim tonusom mokraćnog mjehura, smanjenim vaskularnim tonusom i oslobađanjem histamina (23).

Opioidni lijekovi dijele se na:

- prirodne: morfin, papaverin, kodein, tebain
- polusintetske: heroin, hidromorfon, hidrokodon, buprenorfin, oksikodon
- sintetske: metadon, pentazocin, fentanil, sufentanil, alfentanil, meperidin, levorfanol, butorfanol, remifentanil (23).

S obzirom na učinak koji ostvaruju nakon vezanja za opioidne receptore dijele se na:

- agoniste: morfin, kodein, metadon, oksikodon, hidromorfon, diamorfin, diacetilmorfin, fentanil, petidin
- parcijalne agoniste: buprenorfin
- miješane agoniste-antagoniste: pentazocin, nalbufin, butorfanol
- antagoniste: nalokson, naltrekson, nalmefen (23).

Kod umjerene do srednje jake boli koja ne reagira na neopioidne analgetike, u terapiju se uvodi blagi opioid kao što je kodein ili tramadol (37). Tramadolu se daje prednost i vrlo često je u upotrebi zbog njegovog djelomičnog opioidnog učinka, zbog čega za njega ne vrijedi poseban režim propisivanja opioidnih analgetika. U obzir se također uzimaju i kombinacije lijekova, npr. kombinacija paracetamola ili NSAIL-a s kodeinom, ili kombinacija paracetamola i tramadola. Ako je nakon blage opioidne terapije bol i dalje prisutna, u terapiju se uvodi lijek iz skupine jakih opioida, među kojima je lijek izbora morfin (26).

Indikacije za uporabu opioida su suzbijanje snažne akutne maligne boli, jake kronične nemaligne i maligne boli, liječenje neuropatske boli, akutni infarkt miokarda, prijeanestezijsku medikaciju i smanjivanje peristaltike crijeva (26).

Za prevenciju moguće konstipacije povezane s opioidima koriste se laksativi, a za prevenciju mučnine i povraćanja antiemetici kao što je metoklopramid (27).

Morfin se veže za μ opioidne receptore, i posljedično tome, deprimira respiracijski centar, djeluje na refleks kašljanja, umanjuje osjećaj straha, gladi i umora i povećava tonus mišića gastrointestinalnog i urinarnog trakta (30). Morfin je puni agonist μ opioidnog receptora, dok je kodein parcijalni agonist μ receptora (20).

Metadon, agonističkim učinkom na μ receptore u središnjem živčanom sustavu, mijenja emocionalni odgovor na bol i percepciju boli u kralježničkoj moždini i višim živčanim centrima. Metadon je inhibitor N-metil-D-aspartat (NMDA) osjetljivih glutamatnih receptora i inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (23). Tolerancija i fizička ovisnost se razvijaju sporije, a simptomi ustezanja su blaži nego kod morfina i zbog toga se koristi za liječenje

heroinskih ovisnika. Indikacije su mu također jaka bol i jaki nadražajni kašalj. Osim blažeg sindroma sustezanja, njegove prednosti su veća bioraspoloživost, dugo poluvrijeme eliminacije, nepotrebnost prilagođavanja doze kod bubrežnih bolesnika i niska cijena (43).

Fentanil je vrlo jak analgetik i koristi se za liječenje jakih kroničnih bolova. Ima izražena sedativna i antitusična svojstva (23). Fentanil i buprenorfin su dostupni u obliku za transdermalnu primjenu, gdje se apsorpcija lijeka događa pasivnom difuzijom preko kože (20, 27).

Tramadol je slabi agonist μ opioidnih receptora čiji je glavni mehanizam djelovanja blokada ponovne pohrane serotonina (20). Analgetski učinak se odvija na dva stupnja, opioidnim agonizmom i povećanjem inhibicijskog učinka spinalnih neurotransmitera, noradrenalina i serotonina (7). Kombinira se s paracetamolom za liječenje slabe do srednje jake boli (23). Učinkovit je za liječenje neuropatske boli (44).

Kod opioidne terapije potrebno je praćenje bolesnika, titriranje doze, korištenje najniže djelotvorne doze lijeka, postupno povećavanje ili smanjivanje doze (23).

NMDA receptori su uključeni u nocicepcijski prijenos u kralježničkoj moždini. Serotonin i norepinefrin su također uključeni u nocicepcijski prijenos, a metadon, meperidin i tramadol inhibiraju njihovu ponovnu pohranu. Metadon i meperidin su antagonisti NMDA ekscitatornog puta. Meperidin blokira natrijeve kanale i stoga djeluje kao lokalni anestetik (23).

Razvoj tolerancije i ovisnosti jedan su od najvažnijih štetnih učinaka opioida (42). Dugotrajnom uporabom tih lijekova u liječenju kronične boli smanjuje se njihov učinak, tj. razvija se tolerancija na lijek (37). Zajedno s tolerancijom, javlja se i fizička ovisnost, a smatra se da značajnu ulogu u tome ima stalna aktivacija μ receptora (23). Fizička ovisnost se očituje pojavom simptoma sustezanja kod izostanka uzimanja lijeka i stoga je potrebno postupnim smanjivanjem doze prekinuti primjenu tih lijekova (37). Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može i povećati osjećaj boli, to jest uzrokovati stanje hiperalgezije (45). Kako bi se umanjila potencijalna toksičnost opioidnih lijekova u praksi se koristi rotacija opioidnih lijekova, gdje se jedan opioidni lijek zamjenjuje drugim uz adekvatnu prilagodbu doze (46).

1.3.1.3. Pomoćni (adjuvantni) lijekovi za liječenje boli

Lijekovi iz raznih skupina, koji su razvijeni za druge svrhe od liječenja boli, pokazali su se korisnim u mijenjanju ili umanjivanju percepcije boli bez podizanja praga boli (37).

U pomoćne lijekove za liječenje boli ubrajajaju se:

- antikonvulzivi (gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, topiramat, valproična kiselina, fenitoin)
- antidepresivi (triciklički antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina i dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina)
- lokalni anestetici (lidokain, bupivakain)
- benzodiazepini (diazepam, nordiazepam, oksazepam, lorazepam, bromazepam, alprazolam, triazolam)
- kalcitonin i bisfosfonati
- kortikosteroidi (prednizon, metilprednizon, prednizolon)
- kanabinoidi (37).

Antikonvulzivi sprječavaju neuronsku ekscitaciju i stabiliziraju živčanu membranu. Koriste se za liječenje kronične boli kod neuralgije, centralnog bolnog sindroma, bolne dijabetičke neuropatije, fantomske boli, periferne neuropatije, migrenske glavobolje, boli pri multiploj sklerozi i kod poslijetraumatske neuralgije (18). Terapija se započinje u malim dozama koje se postupno povećavaju. Neuropatska bol slabo reagira na uobičajene analgetike pa se kao dodatna terapija koriste antikonvulzivi kao gabapentin i pregabalin (37).

Lijekovi koji se koriste za liječenje kronične boli iz skupine psihofarmaka su antidepresivi, antipsihotici, stabilizatori raspoloženja, anksiolitici i psihostimulansi (20).

Antidepresivi su se pokazali učinkoviti u liječenju neuropatske boli (47). U ovu skupinu spadaju triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminooksidaze, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) i dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) (20).

Triciklički antidepresivi su se prvi koristili za liječenje boli povezane s postherpetičkom neuralgijom i perifernom neuropatijom. Danas se prednost daje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina zbog veće učinkovitosti i manje učestalih nuspojava, dok su triciklički antidepresivi i inhibitori monoaminooksidaze druga ili treća linija liječenja (37). Mehanizam djelovanja im je blokada presinaptičke ponovne pohrane serotonina. U Hrvatskoj su registrirani fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram i escitalopram. Triciklički antidepresivi su neselektivni inhibitori ponovnog unosa monoamina. U Hrvatskoj su iz ove skupine registrirani lijekovi klomipramin, amitriptilin i maprotilin. Inhibitori monoaminooksidaze su zbog moguće pojave ozbiljnih nuspojava gotovo napušteni u liječenju. Od dualnih inhibitora se koriste bupropion, venlafaksin, duloksetin i trazodon, od kojih je samo venlafaksin registriran u Hrvatskoj (23). U liječenju boli najčešće se koriste male doze tricikličkih antidepresiva, dok se SNRI antidepresivi pripisuju u istim dozama koje se rabe za liječenje depresije (20).

Iz skupine antipsihotika se za liječenje migrene i drugih glavobolja koriste fenotiazini kao što su klorpromazin i proklorperazin. Haloperidol se koristi za liječenje neuropatske boli (23).

Benzodiazepini djeluju tako da se vežu za receptor γ-aminomaslačne kiseline (GABA) i tako pospješuju proces otvaranja kloridnih kanala. GABA je glavni inhibicijski neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu. Benzodiazepini povećavaju učinkovitost te sinaptičke inhibicije; nisu zamjena za GABA, već alosterički povećavaju učinke GABA. U Hrvatskoj su u upotrebi alprazolam, diazepam, flurazepam, klonazepam, lorazepam, midazolam i oksazepam (20). Korisni su za liječenje boli gdje je ona udružena s mišićnim spazmom i anksioznosti (37).

Lokalni anestetici se primjenjuju za liječenje boli poslije operacija, nakon ozljeda i za liječenje kronične boli (23). Osnovni mehanizam djelovanja lokalnih anestetika je blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu, čega je posljedica reverzibilna blokada provoda impulsa uzduž živca (20). Autonomna živčana vlakna se blokiraju prva, zatim vlakna koja prenose bol i posljednja motorna vlakna (23). Lidokain je amidni lokalni anestetik koji ima anestetičko i antiaritmijsko djelovanje (7). Lidokain se obično rabi za površinsku, infiltracijsku, blok, spinalnu, epiduralnu, kaudalnu anesteziju i za anesteziju mukoznih membrana. Lidokain je učinkovit pri ozljedama perifernih živaca (23). Topikalni preparati kao što je lidokainski naljepak koji sadrži 5% lidokaina (700 mg) koriste se za lokalno liječenje boli kao što je liječenje postherpetične

neuralgije i lokaliziranih perifernih neuropatskih sindroma (48).

Kanabinoidi se zbog karakteristike povećavanja apetita koriste za liječenje anoreksije i poboljšavanja stanja malignih bolesnika te za prevenciju mučnine kod malignih bolesti. Dokazi za djelotvornost kanabinoida u liječenju boli još uvijek su slabi. Koriste se u liječenju Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, u liječenju raznih psihičkih bolesti kao što su depresija i anksioznost. Trebaju se uzimati s oprezom zbog mogućnosti razvoja ovisnosti (49).

1.3.2. Nefarmakološko liječenje boli

Nefarmakološko liječenje boli podrazumijeva niz metoda koje pomažu pacijentu na tjelesnoj razini smanjujući bolni podražaj ili na spoznajnoj razini smanjujući okolne čimbenike koji mogu utjecati na doživljaj boli (50). Svaka osoba ima drugačiji odgovor na liječenje boli nefarmakološkim terapijama (51). Umanjenju fizičke i psihološke komponente boli može pridonijeti zdrav način života, fizička aktivnost i kontrola tjelesne težine (26).

U nefarmakološke načine liječenja boli ubraja se:

- fizikalnu terapiju (toplina, hladni oblozi, imobilizacija, itd.)
- psihološku/psihijatrijsku terapiju (bihevioralna terapija, hipnotička analgezija)
- radioterapiju (analgetička iradijacija)
- provodnu analgeziju
- kiruršku terapiju (dekompresija, neurotomija, i dr.) (7)
- aromaterapiju (51).

1.3.2.1. Fizikalne tehnike

Fizikalna terapija obuhvaća primjenu fizikalne energije i materijala za liječenje boli. U fizikalne agense spadaju toplina, hladnoća, voda, pritisak, zvuk, elektromagnetsko zračenje i električna struja. Fizikalne agense može se podijeliti na toplinske, mehaničke i elektromagnetske. U fizikalne tehnike spadaju ortoze (ovratnik, korzet, pomagala za pridržavanje pri promjeni položaja ili pri hodanju), kiropraktika i podučavanje o kontroli položaja, fizikalna terapija

(stimulacija kože, masaža, vježbe). Stimulacija kože može se obavljati primjenom vrućine ili hladnoće, pritiskom, primjenom kemijskih tvari (52). Primjena vrućine umanjuje bol (53) i sprječava mišićne spazme, a primjena hladnoće umanjuje otekline (51). Stimulacijom kože se podražuju periferni živčani završetci, čime se smanjuju ili inhibiraju bolni signali iz drugih dijelova tijela (52). Masažom se poboljšava cirkulacija, opuštaju mišići i time se smanjuje grč. Masaža ima opuštajući učinak i zbog psihološkog djelovanja dodira i osobne brige (54). Vježbama jačaju određene skupine mišića i time se smanjuje opterećenje kostiju. TENS označava transkutanu elektrostimulaciju živaca, odnosno, primjenu struje niskog napona putem elektroda koje se stavljaju na kožu. PENS je slična metoda koja označava perkutanu elektrostimulaciju živaca, metodu kod koje se igle ubadaju u akupunkturne točke ili u meko tkivo oko kosti (52).

1.3.2.2. Komplementarne metode

Komplementarno liječenje obuhvaća postupke koji su nedovoljno znanstveno dokazani, i koji se primjenjuju empirijski. S obzirom da je bol subjektivna i da veliki dio bolnog doživljaja uključuje psihološku, socijalnu i duhovnu komponentu, komplementarna i alternativna medicina se sve češće koriste, iako se najvećim dijelom oslanjaju na vjerovanju bez čvrstih znanstvenih dokaza o djelotvornosti (55).

Aromaterapija je terapija u kojoj se koriste eterična ulja i ekstrakti iz biljaka s ciljem opuštanja i umanjivanja stresa, psiholoških faktora koji utječu na doživljaj boli (51).

Akupunktura ili akupresura je primjena uboda na točno određenim točkama na koži. Koristi se u liječenju boli, između ostalog, i u liječenju migrene i tenzijske glavobolje (56).

Američki Nacionalni centar za komplementarnu i alternativnu medicinu (NCCAM) metode liječenja dijeli u pet kategorija:

- tradicionalna kineska medicina, homeopatska medicina
- kognitivno-bihevioralna terapija
- biološke osnove terapije; tvari iz prirode kao što su biljke, hrana i vitamini
- manipulacija i pokretanje tijela

- energijske terapije koje utječu na energetska polja ljudi (npr. reiki i terapijski dodir) (57).

1.3.2.3. Kognitivne tehnike

Nekoliko kognitivnih tehnika koristi se u liječenju boli, primjerice kognitivno-bihevioralna terapija, hipnoza i liječenje biološkom povratnom spregom (engl. *biofeedback*) (50).

Kognitivno-bihevioralna terapija je najbolje proučena psihološka terapija i koristi se u liječenju kronične boli (53, 58-60). Uključuje relaksaciju, distrakciju, vizualizaciju i meditaciju. Relaksacija se postiže posebnim tehnikama disanja, smanjuje napetost mišića i pomaže pri uspavljivanju i smanjivanju umora. Distrakcija preusmjerava pozornost na druge stvari. Vizualizacija predstavlja zamišljanje nestanka boli pomoću osobnih slika i simbola (50). Meditacija je vježba za um i tijelo koja ima za cilj psihičko opuštanje i uspostavljanje duhovne i tjelesne ravnoteže (61).

Hipnoza može promijeniti doživljaj boli i smanjiti depresiju (50).

Biofeedback je metoda kojom se prate fiziološke tjelesne funkcije koje su pokazatelj stupnja stresa, a zatim se tehnikama opuštanja i kontrolom tih funkcija smanjuje napetost (50).

1.3.2.4. Psihoterapija

Psihijatrijskim metodama se može bitno smanjiti negativan doživljaj boli. Poboljšavanjem psihosocijalnih čimbenika, umanjuje se bolesnikov osjećaj anksioznosti i depresije i time se izravno pozitivno utječe na doživljaj boli (50).

1.4. Migrena

Glavobolja je jedan od najučestalijih bolnih poremećaja širom svijeta. Smatra se da oko polovica svjetskog stanovništva barem jednom godišnje pati od glavobolje (62). U širem pogledu, pod glavoboljom se smatra bol lokalizirana u području glave, lica i gornjeg dijela vrata (63). Glavobolja nastaje zbog upalnih procesa ili bolnih podražaja osjetljivih struktura koje inerviraju trigeminalni neuronski sustav i gornji cervikalni spinalni živci, zbog vazodilatacije ili zbog produljene mišićne kontrakcije (6).

Prema dijagnostičkim kriterijima za klasifikaciju glavobolja (engl. *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,* ICHD-3) koje je 2013. godine usvojilo Međunarodno društvo za glavobolje (engl. *International Headache Society*, IHS) glavobolje se dijele na primarne i sekundarne (64).

Primarne glavobolje su funkcionalne naravi i čine 80% glavobolja (6). U njih se ubrajaju migrena, tenzijska glavobolja, trigeminalna autonomna cefalalgija i druge primarne glavobolje (64).

Sekundarne glavobolje su znak organske bolesti mozga ili drugih struktura glave. U njih se ubrajaju glavobolje povezane s traumom glave ili vrata, bolestima krvnih žila glave i vrata, bolestima središnjeg živčanog sustava (uz izuzetak krvnih žila), uzimanjem lijekova ili apstinencijskim sindromom, infekcijama, bolestima sinusa, zuba, oka, nosa, uha, usne šupljine, vrata i kostiju glave (64).

S obzirom na učestalost i intenzitet boli, najznačajnije su primarne glavobolje, točnije migrenska i tenzijska glavobolja (65). Prema istraživanju Globalnog tereta bolesti (engl. *Global Burden of Disease Study*) provedenom 2013. godine migrena zauzima šesto mjesto na ljestvici uzročnika života s poteškoćama (66). Migrena je funkcijska vaskularna paroksizmalna glavobolja koja se javlja periodično, obično je jednostrana i pulsirajućeg tipa (67). Migrena je rekurentni, najčešće doživotni poremećaj karakteriziran pojavom napadaja (62). Glavna podjela migrene je na migrenu bez aure (lat. *hemicrania simplex*) i migrenu s aurom. Aura je naziv za takozvani prodromalni znak ili predsignal prije pravog migrenskog napadaja, a može trajati od nekoliko minuta do sat vremena (63). Aura uglavnom prethodi, a nekad je i pridružena napadaju migrene (64). Auru obilježavaju vidni simptomi kao što su scintilirajući skotomi (bljeskajuća točkica u vidnom polju) ili svjetlucanje, jednostrani ispadi vidnog polja, te rjeđe poremećaji osjeta ili motorike u ekstremitetima i poremećaji govora (64, 67, 68). Nakon aure, koja u prosjeku traje 15 do 30 min, razvija se pulsirajuća glavobolja koja može biti tupa ili probadajuća. U više od 90% bolesnika bol je praćena mučninom i povraćanjem. Uzrok migrene još uvijek nije razjašnjen, ali je potvrđena genetska sklonost pojavljivanju (68).

Prodromalni simptomi koji upozoravaju na mogućnost napadaja migrene mogu započeti nekoliko sati do nekoliko dana prije simptoma aure ili napadaja migrene. Oni uključuju umor, poteškoće s koncentracijom, promjene u raspoloženju i ponašanju, osjetljivost na svjetlost i/ili zvuk, mučninu, zamagljen vid, zijevanje i bljedilo (64, 65).

Istraživanje provedeno 2011. godine pokazuje da je gotovo tri četvrtine svjetske populacije odrasle dobi (od 18 do 65 godina) doživjelo glavobolju, a među njima više od 10% je navelo da pati od migrene. Migrena najčešće pogađa osobe srednje životne dobi, od 35 do 45 godina (62). Trajanje migrene najčešće varira između 4 i 72 h (62, 65, 68). Učestalost migrenskih napadaja može varirati od jednog napadaja tjedno do jednog napadaja godišnje (62). Žene (18%) pate od napadaja migrene češće od muškaraca (6%) (69), od čega je gotovo polovica nedijagnosticirana ili krivo liječena (70, 71). Napadaji migrene mogu biti u vezi s mjesečnicom i menopauzom, a za vrijeme trudnoće javljaju se vrlo rijetko. Napadaji mogu biti uzrokovani različitim čimbenicima kao što su psihički stres, tjelesni napor, nedostatak sna, pušenje, meteorološki uvjeti i nagle promjene vremena (68). U osoba koje su osjetljivije, konzumiranje određene vrste hrane i namirnica također može provocirati napadaj: sir (zbog tiramina), čokolada (zbog feniletilamina), konzervirana hrana (zbog nitrita i drugih konzervansa), alkohol, i druge (63).

Jednostrane ili obostrane parestezije lica i udova, konfuzija, afazija, disartrija i poremećaj ravnoteže mogu biti udruženi s pojavom migrene. Preosjetljivost na svjetlost (fotofobija), preosjetljivost na zvučne podražaje (hiperakuzija), mučnina i povraćanje uglavnom su povezani s migrenskom glavoboljom, ali se mogu pojaviti i u sekundarnim glavoboljama (67).

Migrene uzrokovane prekomjernom upotrebom lijekova (engl. *medication-overuse headache*, MOH) su kronične svakodnevne glavobolje uzrokovane prečestom upotrebom akutne terapije koje se javljaju 15 ili više dana u mjesecu i traju 4 ili više h ukoliko se ne liječe. Američka studija prevalencije i prevencije migrene utvrdila je da ta vrsta migrene nastaje korištenjem butalbitala 5 puta mjesečno, opioida 8 dana mjesečno, triptana ili kombinacije analgetika 10 dana mjesečno i NSAIL-a 10 do 15 dana mjesečno. Akutna terapija treba biti ograničena na 2 ili manje dana tjedno, a opioidi i butalbital se trebaju izbjegavati (72).

Tenzijska glavobolja, odnosno glavobolja zbog napetosti, se u prošlosti smatrala primarno psihogenom, međutim, danas je za većinu tipova tenzijske glavobolje poznata neurobiološka pozadina (64). Ta glavobolja je najčešće lokalizirana obostrano, karakterizirana pritiskom i stiskajućom boli (67).

Trigeminalne autonomne cefalalgije obilježene su kratkotrajnom jakom boli u području očiju, čela ili sljepoočnice sa simptomima autonomne disfunkcije kao što su lakrimacija, konjuktivalna injekcija i nazalna kongestija (64).

1.4.1. Patofiziologija migrene

Mehanizam nastanka migrene još nije u potpunosti razjašnjen (65, 68). Postoje tri glavne teorije kojima se pokušava objasniti nastanak i simptomi migrene (6). Prva teorija je *vaskularna* teorija, koju su postavili Harold Wolff i suradnici, kojom se pretpostavlja da je migrena uzrokovana vaskularnim mehanizmima, odnosno da je ishemija kao posljedica intrakranijalne vazokonstrikcije odgovorna za nastanak aure (73), nakon čega slijedi opsežna vazodilatacija i aktivacija perivaskularnih bolnih živaca što rezultira glavoboljom (65, 74). Druga teorija je *neuralna* teorija koja pretpostavlja da su upalni mehanizmi u moždanom deblu odgovorni za početak migrene (74). Treća, *neurovaskularna* teorija, objedinjuje vaskularne i neuralne mehanizme u kojima serotonin ima glavnu ulogu. Serotonin uzrokuje vazokonstrikciju krvnih žila, sprječava oslobađanje neuropeptida koji su odgovorni za nastanak upale i blokira neuralnu transmisiju u trigeminalnom sustavu. Serotonin u krvi je uglavnom sadržan u trombocitima koji ga oslobađaju tijekom migrenskog napadaja (68).

U nastanku migrene važnu ulogu imaju jezgre moždanog debla i periakveduktalna siva tvar (75). Kao prvi korak nastanka migrene smatra se aktivacija jezgara kontralateralno u moždanom deblu, stoga se ta područja još nazivaju generatorom migrene (6). Aktivacija ovisi o sklonosti živčanog sustava da na vanjske podražaje reagira neurokemijskim promjenama koje, kad dosegnu kritični prag, dovode do aktivacije moždanog debla i povećane cirkulacije (76) koja nadalje stimulira simpatičke neurone i neurone koji sadržavaju serotonin i noradrenalin na proces vazodilatacije intrakranijalnih arterija (6). Intrakranijalne arterije su osjetljive na podražaj boli jer su inervirane senzornim živcima trigeminalnog ganglija (73). Aktivacija trigeminovaskularnog sustava stimulira perivaskularna trigeminalna osjetna aferentna vlakna. Pritom se otpuštaju vazoaktivni neuropeptidi i upalne tvari koje uzrokuju i pojačavaju upalu, osiguravaju provođenje središnje nociceptivne informacije i uzrokuju rastezanje krvnih žila što može rezultirati pulsirajućom boli (77). Bol mogu pojačati različiti podražaji koji inače nisu bolni kao što su pulsacija arterije ili uobičajena fizička aktivnost (76). Neuron trigeminusa prenosi bolni podražaj u jezgru

trigeminalnog živca (73). Ti neuroni vezani su također uz središta moždanog debla poput središta za mučninu i povraćanje, što objašnjava mogućnost pojave mučnine i povraćanja tijekom napadaja migrene. Pojava fotofobije, fonofobije i alodinije objašnjava se povećanom cirkulacijom u asocijativnim područjima moždane kore za sluh i vid (68).

1.5. Osnovna lista lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*) osnovne lijekove definira kao one kojima su zadovoljene najvažnije zdravstvene potrebe stanovništva (78). Ti se lijekovi odabiru na temelju njihove važnosti za javno zdravstvo, dokaza o učinkovitosti i sigurnosti te usporedne analize isplativosti. Ogledni popis osnovnih lijekova SZO-a (engl. *Model Lists of Essential Medicines*, SZO EML) ažurira se svake dvije godine od 1977. godine. Trenutno je na snazi 19. verzija popisa osnovnih lijekova i 5. verzija popisa osnovnih lijekova za djecu, koje su ažurirane u travnju 2015. godine (79). SZO naglašava da se lijekovi koji se uključuju u popis osnovnih lijekova odabiru putem procesa na temelju dokaza u kojem su kvaliteta, sigurnost, učinkovitost i isplativost ključni kriteriji odabira (80). Svrha popisa osnovnih lijekova SZO-a jest ta da uporaba ograničene količine poznatih i isplativih lijekova može dugoročno unaprijediti ponudu lijekova, smanjiti troškove i omogućiti bolju zdravstvenu zaštitu (81).

Koncept ogledne liste osnovnih lijekova preuzele su mnoge države i mnogo je radova u stručnoj literaturi u kojima se uspoređuju državni popisi osnovnih lijekova s onim SZO-a (82-85).

Bilo tko može podnijeti zahtjev za dodavanje ili brisanje lijeka s popisa osnovnih lijekova SZO-a (86). Stručno povjerenstvo SZO-a za izbor i uporabu osnovnih lijekova sastaje se svake dvije godine i razmatra najnovije znanstvene dokaze o učinkovitosti, sigurnosti i isplativosti lijekova kako bi izmijenilo i ažuriralo popis osnovnih lijekova SZO-a kako za odrasle, tako i za djecu (87).

Trenutni popis osnovnih lijekova SZO-a sadržava ograničen broj analgetika. Razlozi zbog kojih neki lijekovi nisu uključeni u popis osnovnih lijekova SZO-a nisu dostupni javnosti.

1.6. Ispitivanje djelotvornosti lijeka

1.6.1. Djelotvornost lijeka

Djelotvornost lijeka se definira kao sposobnost postizanja željenog terapijskog učinka s minimalnim uloženim sredstvima. Često se koristi za usporedbu dvaju ili više lijekova u liječenju određene bolesti, odnosno određeni lijek smatramo djelotvornijim u odnosu na drugi lijek istovjetnog učinka ako uključuje manje troškove, kraću hospitalizaciju, manje nuspojava, itd (88, 89). Glavni način procjene djelotvornosti lijeka je provođenje kliničkog istraživanja (90, 91).

Djelotvornost lijeka može se izraziti preko nekoliko čimbenika. Relativno smanjenje rizika (engl. *relative risk reduction*, RRR) opisuje smanjenje pokusne stope događaja u odnosu na kontrolnu stopu događaja i omogućuje usporedbu djelotvornosti u odnosu na drugi lijek (placebo ili zlatni standard) (91). Broj osoba koje treba liječiti (engl. *number needed to treat*, NNT) odnosi se na broj bolesnika koji je potrebno liječiti da bi se spriječio nastanak jednog neželjenog događaja i ukazuje na djelotvornost jednog lijeka (91, 92). Apsolutno smanjenje rizika (engl. *absolute risk reduction*, ARR) je razlika između kontrolne i pokusne stope događaja. Učinak ispitivanog lijeka procjenjuje se u odnosu na kontrolnu stopu događaja (engl. *control event rate*, CER) i pokusnu stopu događaja (engl. *experimental event rate*, EER), dobivenu dijeljenjem broja ispitanika u kojih je događaj nastupio s ukupnim brojem ispitanika u toj skupini (93).

1.6.2. Hijerarhija dokaza u medicini

Prema definiciji Davida L. Sacketta medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence-based medicine*, EBM) je savjesna, nedvojbena i razumna primjena najboljeg trenutnog dokaza u medicini u donošenju odluka o skrbi za pojedinog bolesnika (94). Klinička praksa utemeljena na dokazima predstavlja pristup liječenju koji objedinjuje najbolji dokaz iz medicinske literature s kliničkom stručnosti liječnika i sustavom vrijednosti bolesnika (91).

Znanstveni dokazi mogu se hijerarhijski podijeliti prema njihovoj dokaznoj snazi koja ovisi o ustroju i kvaliteti provedbe istraživanja. Hijerarhija dokaza (Slika 2) ukazuje da, ukoliko tražimo dokaz djelotvornosti postupka ili intervencije, dosljedno provedeni sustavni pregled randomiziranih kontroliranih pokusa (engl. *randomised controlled trial*, RCT) sa ili bez metaanalize i pojedinačni RCT pružaju najsnažniji oblik dokaza, dok klinička iskustva i osobna

mišljenja sama za sebe predstavljaju najnižu razinu dokaza (95, 96). Nakon procjene studije i snage dokaza, snaga preporuke za primjenu liječenja može biti vrjednovana kao jaka ili slaba. Međutim, dokaz visoke vrijednosti ne mora nužno upućivati na jaku snagu preporuke, i, suprotno, jaka snaga preporuke može proizaći iz dokaza niske kvalitete (97).

Prvi sustav za procjenu kvalitete znanstvenih dokaza, a koji se danas najviše koristi, jest sustav GRADE (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), koji razlikuje četiri razine vrijednosti dokaza: visoku, umjerenu, nisku i vrlo nisku (98). Prednost GRADE sustava je jasna razlika između razina vrijednosti dokaza i snage preporuke. Kvaliteta znanstvenih dokaza može se sniziti ili povisiti, ovisno o čimbenicima koji utječu na valjanost istraživanja (97, 99).

Slika 2. Hijerarhija dokaza u medicini

Postoje i drugi sustavi za procjenu kvalitete znanstvenih dokaza kao što je Centar za medicinu utemeljenu na dokazima iz Oxforda (engl. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine,*

OCEBM) koji razlikuje razine dokaza od 1a koja obuhvaća sustavne preglede RCT-ova s najvećom dokaznom snagom, do razine 5 u kojoj se nalazi mišljenje i dogovor stručnjaka kao dokaz najmanje kvalitete (100).

Sustav SORT (engl. *strength of recommendation taxonomy*) je pristup vrjednovanja dokaza u medicini orijentiran prema pacijentu. Dokazi se mogu svrstati u tri kategorije A, B, ili C. Stupanj najviše kvalitete, A, označava dosljedni, visokokvalitetni, dokaz usmjeren prema pacijentu, stupanj B ukazuje na nedosljedni dokaz usmjeren prema pacijentu ograničene kvalitete a najniži stupanj, C, kao dokaz usmjeren prema bolesti, predstavlja stručno mišljenje i dogovor liječnika (100, 101).

Treći sustav je sustav Radne skupine za preventivne usluge SAD-a (*engl. United States Preventive Service Task Force*, USPSTF) koji dokaze raspodjeljuje u pet razreda: A, B, C, D i I, gdje A ima najjaču, a I najmanju snagu preporuke (102).

Knjižnica Cochrane (engl. *The Cochrane library*) je proizvod međunarodne organizacije Cochrane. Sadrži šest baza podataka od kojih je najvažnija Cochrane baza sustavnih preglednih članaka (engl. *Cochrane Database of Systematic Review*s, CDSR). Cochrane središnji registar kontroliranih pokusa (engl. *Cochrane Controlled Trials Register*, CENTRAL) sadrži randomizirane kontrolirane pokuse (103). Ostale baze su Baza sažetaka preglednih članaka o učincima (engl. *Database of Reviews of Effectiveness*, DARE), zatim Registar Cochrane metodologije (engl. *Cochrane Methodology Register*), Baza procjena zdravstvene tehnologije (engl. *Health Technology Assessment Database*) i Baza ekonomskih evaluacija Nacionalne zdravstvene službe (engl. *National Health Service Economic Evaluation Database)* (104).

1.6.3. Randomizirani kontrolirani pokus

S obzirom na prisutnost intervencije postoje dvije glavne vrste istraživanja: opažajno (opservacijsko), ako istraživač ne utječe na ispitanike, i pokusno, ako istraživač izlaže ispitanike određenom čimbeniku (lijek, medicinski proizvod, metoda, promjena ponašanja ispitanika kao npr. dijeta, itd.) (105). Randomizirani kontrolirani pokus smatra se najpouzdanijim oblikom kliničkog istraživanja (89, 95, 96). Prvi korak RCT-a je definiranje populacije. U slučaju terapijskog RCT-a populaciju čine bolesni ljudi, a preventivnog RCT-a zdravi ljudi. S obzirom da

se istraživanje ne može provesti na cijelu populaciju, iz populacije se odabire uzorak, koji mora biti prikladan u smislu reprezentativnosti, veličine, usmjerenosti cilju istraživanja, ostvarivosti i ekonomičnosti, da bi se na koncu rezultate i zaključke dobivene proučavanjem uzorka moglo primijeniti na pripadnu populaciju (93). Ispitanici koji se odaberu za uzorak nasumično se razvrstaju („randomizacija“) u dvije skupine, pokusnu, koja će biti izložena ispitivanom lijeku, i kontrolnu, koja će primati placebo, nikakvu terapiju ili neku aktivnu terapiju (96). S obzirom da je davanje placeba vrlo često neetično, bolje je ako kontrolna skupina prima dotad najbolji poznati postupak, tj. zlatni standard (91). Istraživanje je jednostruko slijepo kad samo ispitanici ne znaju u kojoj su skupini, a dvostruko slijepo kad ni ispitanik ni liječnik/zdravstveni radnik ne znaju u kojoj skupini je ispitanik. Trostruko slijepi klinički pokus je onaj u kojem ni osobe koje procjenjuju/analiziraju ishode ne znaju koji ispitanik je u kojoj skupini.
Važan parametar u RCT-u je p vrijednost koja predstavlja vjerojatnost da je promatrana razlika između dvije skupine nastala slučajno. Dogovorno se kao prag značajnosti uzima vrijednost 0,05, odnosno, ako je p vrijednost manja od 0,05, primijećena razlika između dviju skupina nije slučajna i nulta hipoteza (da ne postoji razlika) se odbacuje, a prihvaća se alternativna hipoteza da postoji stvarna razlika, odnosno ishod istraživanja je statistički značajan. Obrnuto vrijedi ako je p vrijednost veća od 0,05 (96).

1.6.4. Sustavni pregled

Sustavni pregled (engl. *systematic review*) je originalno sekundarno istraživanje, pregled medicinske literature koji bi se trebao izraditi temeljem propisane metodologije. Podrazumijeva sustavno prikupljanje znanstvenih članaka o određenom problemu, kritičku prosudbu pojedinačnih istraživanja i objedinjavanje njihovih rezultata. Pregled je sustavan samo ako se temelji na jasno postavljenom kliničkom pitanju, ako prepoznaje pripadajuća istraživanja, procjenjuje njihovu kvalitetu i sažima dokaze korištenjem izričite metodologije.

Provedba sustavnog pregleda odvija se u pet koraka. Prvi je postavljanje specifičnog i ciljanog kliničkog pitanja (106). Model PICO olakšava sažimanje kliničkog problema u kliničko pitanje. Kratica PICO u imenu nosi četiri pojma:

1. *Population/Patient* – glavne karakteristike bolesnika i njegov problem;

2. *Intervention* – medicinska intervencija čiji učinak treba utvrditi;

3. *Comparison* – postojeća medicinska intervencija s kojom želimo usporediti novu;

4. *Outcome* – djelotvornost intervencije (107).

Drugi korak je traženje dokaza sveobuhvatnim pretraživanjem medicinske literature po postavljenom kliničkom pitanju i odabir istraživanja koja zadovoljavaju kriterije uključenja. Da bi pretraživanje literature bilo kvalitetno nužno je pretražiti najmanje dvije glavne baze podataka kao što su MEDLINE, Embase i CENTRAL (106). Poželjan je odabir visoko osjetljivog načina pretraživanja i izbjegavanje više različitih načina pretraživanja. Razlozi uključivanja i isključivanja dokaza trebaju biti jasno navedeni u metodama (108, 109). Treći korak je procjena kvalitete istraživanja i dobivenih dokaza. Kvaliteta istraživanja može se podijeliti na dvije razine, vanjsku i unutrašnju vrijednost istraživanja. Vanjska vrijednost uključuje procjenu pravovaljanosti postavljenog pitanja. Unutrašnja vrijednost procjenjuje odgovara li istraživanje na postavljeno kliničko pitanje. U procjeni valjanosti studije treba prikazati rizik od pristranosti (engl. *Risk of Bias*) u rezultatima, tj. rizik da će se podcijeniti ili precijeniti djelotvornost medicinske intervencije (109, 110). Četvrti korak je objedinjavanje dokaza. Metaanaliza je kvantitativno objedinjavanje dokaza i statističko sažimanje rezultata više studija koje se bave istim problemom. Takva analiza nije uvijek moguća ako su studije ili njihovi rezultati previše različiti (108). Peti korak je interpretacija i klinička primjena dokaza u kojoj je potrebno objediniti znanstvene dokaze sa kliničkim iskustvom i sustavom vrijednosti bolesnika (106, 109, 111).

Upravo jasan, izričit pristup i usko određena pravila za provedbu razlikuju sustavni pregled od uobičajenih narativnih pregleda literature i kao rezultat daju medicinske dokaze najjače snage (106).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti djelotvornost i sigurnost analgetka za migrenu kod odraslih koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) temeljem dokaza iz sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa.

Glavna je hipoteza: na SZO EML nalazi se vrlo malo analgetika za liječenje migrene kod odraslih i dokazi o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti iz randomiziranih kontroliranih pokusa nedosljedno se prikazuju u sustavnim pregledima.

3. METODE

3.1. Pretraživanje Osnovne liste lijekova Svjetske zdravstvene organizacije

Kako bi se pronašli lijekovi analgetici koji su na SZO EML navedeni kao lijekovi izbora za liječenje migrene odraslih pretražena je SZO EML kako bi se na njoj pronašli lijekovi indeksirani u odgovarajućim ATK podskupinama.

ATK/DDD je naziv za jedinstveni sustav SZO koji definira međunarodne standarde u studijama za potrošnju lijekova; u tom nazivu se ATK odnosi na anatomsko-terapijsko-kemijski sustav razvrstavanja lijekova (engl. *Anatomical Therapeutic Chemical*) unutar kojeg su lijekovi razvrstani u pet razina. Prva razina je osnovna anatomska podskupina, druga je terapijska podskupina, treća i četvrta su farmakološka te kemijska podskupina, a peta je kemijski sastav. Kratica DDD (engl. defined daily dose) odnosi se na definiranu dnevnu dozu (112).

Prema toj podjeli analgetici su ubrojeni u skupinu lijekova za živčani sustav, koji su označeni slovom N (engl. *nervous system*). U skupinu N02 ubrajaju se antipiretici i osnovni analgetici. U podskupinu N02A ubrajaju se opioidi, u N02B ostali analgetici i antipiretici i u podskupinu N02C antimigrenski pripravci. Dio lijekova za liječenje boli nalazi se u skupini M01 (antireumatski i protuupalni lijekovi), pri čemu se u podskupini M01A nalaze nesteroidni antireumatski i protuupalni lijekovi, a u M01B antireumatski/protupalni lijekovi u kombinaciji.

SZO EML analizirana je kako bi se pronašli lijekovi za migrenu u odraslih koji pripadaju skupinama N02A, N02B, M01A i M02A. Pronađena su tri lijeka – acetilsalicilna kiselina, paracetamol i ibuprofen, koji su navedeni u kategoriji 7. Lijekovi za migrenu, pod-kategorija 7.1. Za liječenje akutnog napadaja (Tablica 1).

Tablica 1. Analgetici za liječenje migrene odraslih na SZO EML

Lijek	**Skupina**	**Indikacija**
acetilsalicilna kiselina	N02BA: Salicilna kiselina i derivati	7. Lijekovi za migrenu 7.1 Za liječenje akutnog napadaja
paracetamol	N02BE: Anilidi	7. Lijekovi za migrenu 7.1 Za liječenje akutnog napadaja
ibuprofen	M01AE: Derivati propionske kiseline	7. Lijekovi za migrenu 7.1 Za liječenje akutnog napadaja

3.2. Pretraživanje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijeka

Za procjenu djelotvornosti i sigurnosti acetilsalicilne kiseline, paracetamola i ibuprofena u liječenju migrene odraslih proveden je sustavni pregled sustavnih pregleda (engl. *overview of systematic reviews*) u koje su uključeni intervencijski randomizirani kontrolirani pokusi. Takvo istraživanje pripada vrsti sustavnih preglednih članaka koji prikazuje dokaze iz postojećih sustavnih pregleda, a istraživačka metodologija temelji se na principima izrade sustavnog pregleda literature.

A priori je definiran protokol istraživanja koji je registriran u bazi PROSPERO koja indeksira protokole sustavnih pregleda (registracijski broj: 42016045371).

Pretražene su četiri bibliografske baze podataka: baze Embase i MEDLINE putem OVID-a te baze *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) i *Database of Reviews of Effects* (DARE) putem sučelja *The Cochrane Library*.

Prilikom pretraživanja literature korištena je strategija pretraživanja prikazana u Tablici 2 kao primjer za pretraživanje baze MEDLINE, dok je ta strategija prilagođena za ostale baze. Strategija pretraživanja namjerno je postavljena vrlo široko kako bi obuhvatila sve sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa koji su istražili djelotvornosti i sigurnosti acetilsalicilne kiseline, paracetamola i ibuprofena u liječenju migrene odraslih. Literatura je pretražena 16. veljače 2016.

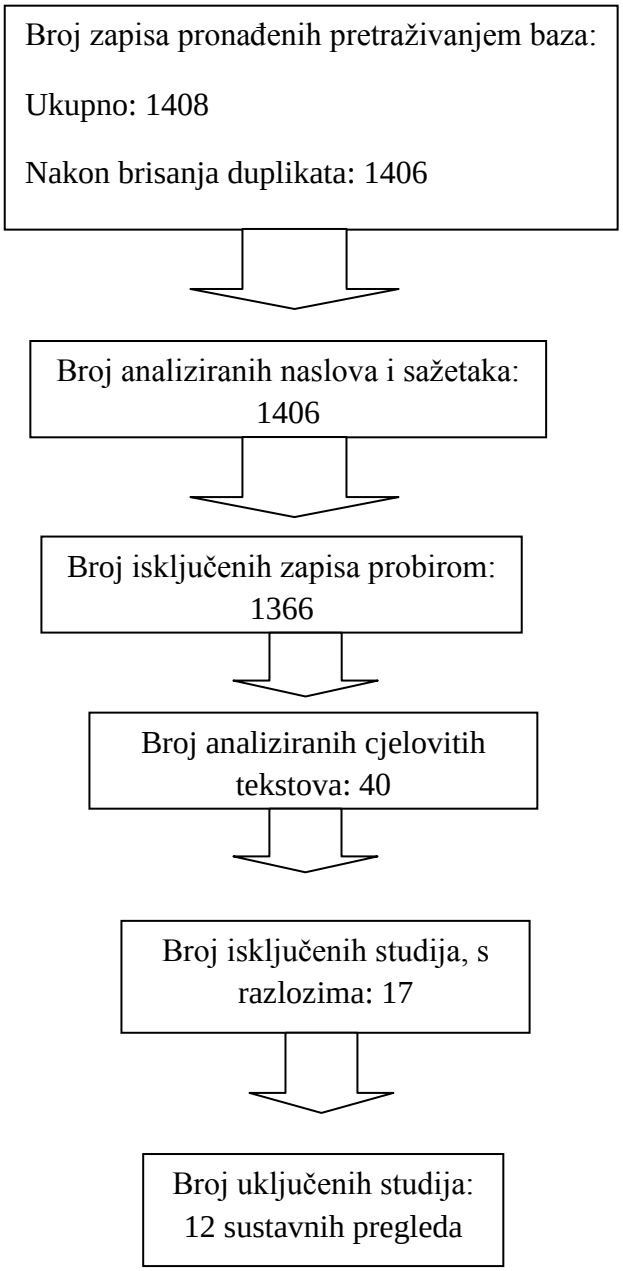
Tablica 2. Strategija pretraživanja literature za bazu MEDLINE putem OVID-a (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>)

1.	exp Headache Disorders/
2.	Headache/
3.	(migrain* or headache* or cephalgi* or cephalalgi*).ti,ab,kw.
4.	or/1-3
5.	Acetaminophen/
6.	(acetaminophen or paracetamol or Panadol or Tylenol). ti,ab,kw.
7.	Ibuprofen/
8.	(ibuprofen OR brufen OR propionic acid OR isobutylphenyl propionic acid or Advil or Motrin or Nurofen). ti,ab,kw.
9.	Aspirin/
10.	(acetylsalicylic acid or aspirin or acetyl near3 salicylic or ASA). ti,ab,kw.
11.	or/5-10
12.	(review or review,tutorial or review, academic).pt.
13.	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.
14.	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
15.	(psychlit or psyclit).tw,sh.
16.	cinahl.tw,sh.
17.	((hand adj2 search$) or (manual$ adj2 search$)).tw,sh.
18.	(electronic database$ or bibliographic database$ or computeri?ed database$ or online database$).tw,sh.

19.	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
20.	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
21.	(retraction of publication or retracted publication).pt.
22.	meta-analysis.pt.
23.	meta-analysis.sh.
24.	(meta-analys$ or meta analys$ or metaanalys$).tw,sh.
25.	(systematic$ adj5 review$).tw,sh.
26.	(systematic$ adj5 overview$).tw,sh.
27.	(quantitativ$ adj5 review$).tw,sh.
28.	(quantitativ$ adj5 overview$).tw,sh.
29.	(quantitativ$ adj5 synthesis$).tw,sh.
30.	(methodologic$ adj5 review$).tw,sh.
31.	(methodologic$ adj5 overview$).tw,sh.
32.	(integrative research review$ or research integration).tw.
33.	or/12-32
34.	exp Adult/
35.	exp Middle aged/
36.	exp young adult/
37.	elderly.ti,ab,kw.
38.	or/34-37
39.	4 and 11 and 33 and 38

Rezultati pretraživanja svih baza (bibliografski zapisi) u obliku naslova i sažetaka izvedeni su iz svih bibliografskih baza podatka u računalni program EndNote, gdje je zatim provedeno brisanje duplikata, najprije računalno, a zatim i ručno ako je nakon računalnog uklanjanja duplikata ostalo još primjera duplih radova.

Slika 3. prikazuje dijagram tijeka pretraživana literature, isključivanja i uključivanja studija. Ukupno je dobiveno 1408 zapisa, kojih je preostalo 1406 nakon brisanja duplikata.



3.3. Kriteriji uključenja i isključenja

Za procjenu najviše razine dokaza o djelotvornosti i sigurnosti lijekova, u ovaj rad uključeni su svi sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa koji su istražili djelotvornosti i sigurnosti acetilsalicilne kiseline, paracetamola i ibuprofena u liječenju migrene odraslih. Nije bilo ograničenja prema jeziku na kojem je objavljen znanstveni rad. Uključeni su radovi u čijim je naslovima i/ili sažetcima bilo navedeno da se radi o sustavnim pregledima i/ili meta-analizama, ili su navedene pretraživane bibliografske baze.

Kriteriji isključenja bili su sljedeći: isključena su istraživanja o migreni u djece, istraživanja prikazana samo kao kongresni sažetci, kao i istraživanja koja su imala samo jednog autora jer takva istraživanja ne mogu imati propisanu sustavnu metodologiju. Ukoliko je sustavni pregled prikazao podatke i za odrasle i za djecu, a zasebni podatci za odrasle su se mogli izvaditi, onda je sustavni pregled uključen u ovaj rad.

3.4. Probir i uključivanje studija

Naslovi i sažetci bibliografskih zapisa dobivenih pretraživanjem svih baza podataka analizirale su dvije osobe neovisno postupkom probira (engl. *screening*) prema metodologiji izrade sustavnih pregleda. Svaki rad označen je na tri načina: sigurno uključiv (ako je temeljem naslova i sažetka jasno da se radi o sustavnom pregledu koji odgovara kriterijma uključenja), možda uključiv (ako temeljem naslova i sažetka nije potpuno jasno odgovara li kriterijima uključenja) i nije uključiv (ukoliko je jasno da kriterijima uključenja ne odgovara). Nakon što su dva autora završila neovisni probir, uspoređeni su rezultati njihovih procjena naslova i sažetaka. Neslaganja u probiru riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje.

Nakon toga su pribavljeni cjeloviti tekstovi studija koje su sigurno ili potencijalno odgovarale kriterijima uključenja te su ih analizirala dva autora neovisno prema kriterijima uključenja. Neslaganja u procjeni uključenja cjelovitih tekstova riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje.

Reference i citati uključenih studija dobavljeni su s mrežne stranice *Web of Science* i neovisno su ih procijenila dva autora kako bi se pronašle dodatne studije koje nisu obuhvaćene pretraživanjem

četiriju baza podataka. Neslaganja u procjeni uključivosti riješena su dogovorom i prema potrebi uključenjem trećeg autora u odlučivanje.

3.5. Vađenje podataka

Za potrebu vađenja podataka iz uključenih studija napravljena je tablica za ekstrakciju podataka, koja je provjerena na pet znanstvenih radova. U takvoj tablici su za svaki uključeni sustavni pregled prikupljeni sljedeći podatci: ime prvog autora i godina objavljivanja, vrsta uključenih studija, pretraživane baze i datum zadnjeg pretraživanja literature, cilj istraživanja, kriteriji uključenja pacijenata, kriteriji isključenja, broj studija koje su analizirale ASK, paracetamol ili ibuprofen, broj ispitanika u tim studijama, ishodi i zaključak istraživanja o djelotvornosti i sigurnosti ASK, paracetamola i ibuprofena.

3.6. Procjena kvalitete uključenih istraživanja

Za procjenu metodološke kvalitete uključenih sustavnih pregleda korištena je ljestvica AMSTAR (engl. *measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*).

AMSTAR se sastoji od 11 domena procjene čiji je cilj procjena kvalitete sustavnog pregleda na temelju točnosti, sažetosti, opsežnosti i razumljivosti prezentiranih informacija. Svaka domena ocjenjuje se s 0 ili s 1 bodom. Ako je domena u sustavnom pregledu uspješno zadovoljena dodjeljuje joj se 1 bod. Ako nije zadovoljena, ne može se procijeniti ili domena nije primjenjiva onda se dodijeljuje 0 bodova. Nakon dovršene procjene svih domena bodovi za pojedinačne domene se zbrajaju da bi se dobio ukupni zbroj bodova za pojedinačni sustavni pregled. Najmanji je mogući zbroj ukupnih bodova 0, a najveći mogući zbroj 11. Kvaliteta ukupnog zbroja bodova rangira se u tri kategorije, pri čemu sustavni pregledi s 8-11 bodova smatraju visoko kvalitetnima, pregledi s 4-7 bodova umjereno kvalitetnima, a oni s 0-3 boda sustavnim pregledima niske kvalitete (113).

Jedanaest domena procjene AMSTAR ljestvice su:

1. Jesu li autori definirali protokol prije („*a priori*“) početka provedbe

2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatke?

3. Je li provedena opsežna pretraga literature (pretražene najmanje dvije baze)?
4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?
5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?
6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?
7. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?
8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri oblikovanju zaključka?
9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne (procjena heterogenosti uključenih dokaza)?
10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. *publication bias*), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv. „*file drawer*“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?
11. Je li naveden sukob interesa (u sustavnom pregledu i u uključenim studijama)? (114).

3.7. Analiza podataka

Podatci su prikazani narativno i tablično.

4. REZULTATI

Pretraživanjem baza podataka dobiveno je 397 radova iz baze MEDLINE, 610 radova iz baze Embase, 377 radova iz baze CDSR i 22 rada iz baze DARE. Uklonjena su 2 duplikata. Na temelju naslova i sažetaka bibliografskih zapisa, postupkom neovisnog probira, izdvojen je 31 rad koji su sigurno ili možda uključivi prema kriterijima uključenja. Pronađeni su njihovi cjeloviti tekstovi i nakon neovisne procjene dva autora, uključeno je 12 radova, a isključeno 19 radova. U Tablici 3 navedeni su razlozi isključenja 19 radova.

Tablica 3. Razlozi isključenja radova

Br.	**Studija**	**Razlog isključenja**
1.	Adelman 2001	Nije sustavni pregled
2.	Aukerman 2002	Nije sustavni pregled
3.	Azzopardi 2008	Analizira samo lijekove u kombinacijama
4.	Barbanti 2014	Ne istražuje migrenu
5.	Basurto 2015	Ne istražuje migrenu
6.	Buse 2009	Nije sustavni pregled
7.	Clinch 2006	Nije sustavni pregled
8.	Colvin 2001	Nije sustavni pregled; bavi se boli općenito
9.	Derry 2015	Ne istražuje migrenu
10.	Diener 2006	Nije sustavni pregled
11.	Krymchantowski 2007	Nije sustavni pregled
12.	Lecchi 2014	Nije sustavni pregled
13.	Leone 1995	Nije sustavni pregled
14.	Limmroth 1999	Nije sustavni pregled
15.	Maldonado 2015	Ne istražuje migrenu
16.	Migliardi 1994	Istražuje lijekove u kombinacijama i ne istražuje migrenu
17.	Saper 2013	Nije sustavni pregled i ne istražuje migrenu
18.	Sarchielli 2006	Nije sustavni pregled
19.	Worthington 2013	Uključuje sustavne preglede, a ne kliničke pokuse

4.1. Uključeni sustavni pregledi

Uključeno je 12 sustavnih pregleda koji su proučavali djelotvornost i sigurnost ASK, paracetamola i ibuprofena za odrasle osobe s migrenom (Tablice 4-15). Deset sustavnih pregleda koristilo je definiciju migrene prema IHS smjernicama (engl. *International Headache Society*) (115-125), sustavni pregled Orr 2015 prihvaća i *ad hoc* definicije glavobolje za starije studije, a u sustavnom pregledu Chabriat 1997 nisu navedeni kriteriji za dijagnozu migrene (126).

Sustavni pregledi su najčešće pretraživali baze podataka: MEDLINE (N=11), Embase (N=8) i CENTRAL (N=5), a znatno rjeđe sljedeće baze: Cochrane Library (N=2), Oxford Pain Relief Database (N=3), Odyssey (N=1), Excerpta Medica (N=1), EBM (N=1). Jedan sustavni pregled je pretraživao registre kliničkih pokusa (ClinicalTrials.gov), a jedan nije naveo baze pretraživanja.

Uključeni sustavni pregledi objavljeni su od 1997. do 2015. godine. Pretraživanje literature obavljeno je u sljedećim godinama:

- 1996. za Chabriat 1997 (126),
- 13. veljače 2013. za Derry 2013 (115),
- prosinac 2007. za Haag 2011 (116),
- 10. ožujka 2010. za Kirthi 2013 (117),
- 2002. za Lampl 2007 (118),
- 9. ožujka 2009. za Manzano 2009 (119),
- prosinac 2013 za Marmura 2015 (120),
- studeni 2007. za Mett 2008 (121),
- ožujak 2013. za Orr 2015 (122),
- 22. travnja 2010. za Rabbie 2013 (123),
- studeni 2006. za Suthisisang 2007 (124),
- travanj 2002. za Wenzel 2003 (125).

U sedam pregleda uključeni su isključivo klinički pokusi čiji su sudionici bili odrasle osobe s migrenom starije od 18 godina (115-118, 121, 122, 125). U jednom sustavnom pregledu sudionici uključenih kliničkih pokusa su bili djeca, adolescenti i/ili odrasle osobe, ali su rezultati za odrasle prikazani zasebno i zato je taj sustavni pregled uključen u ovo istraživanje sustavnih (119). U

jednom sustavnom pregledu sudionici su bili stariji od 16 godina (124), a u dvije studije nisu navedeni kriteriji za odabir pacijenata (120, 126).U dvije studije sustavnog pregleda Rabbie 2013 uključeni su pacijenti stariji od 16 godina, međutim, zbog niskog udjela mlađih od 18 godina, IHS dijagnostičkih kriterija i jer možemo očekivati režim doziranja za odrasle, studije su prihvaćene (123).

Tri sustavna pregleda uključuju kliničke pokuse koji su ispitivali učinkovitost samo ASK 900 i 1000 mg u usporedbi s aktivnim komparatorima (sumatriptan, ibuprofen, kombinacija paracetamola i kodeina, kombinacija ASK i metoklopramida) i s placebom (117, 118, 126). Dva sustavna pregleda obuhvaćala su studije koje su ispitivale učinkovitost samo ibuprofena 200, 400 i 600 mg u usporedbi s aktivnim komparatorima (ASK, rofekoksib, kombinacija paracetamola, ASK i kofeina, rizatriptan) i s placebom (123, 124).

Jedan sustavni pregled obuhvaća studije koje ispituju paracetamol 1000 mg u usporedbi s aktivnim komparatorima (kombinacija paracetamola i domperidona, kombinacija paracetamola i dihidroergotamina, rizatriptan, kombinacija rizatriptana i paracetamola, tolfenaminska kiselina) (115). Jedan sustavni pregled obuhvaća kliničke pokuse koji su ispitivali ASK i paracetamol(122). Sustavni pregled Manzano 2008 obuhvaća studiju koja uspoređuje učinkovitost ibuprofena i paracetamola(119), a sustavni pregled Mett 2008 sadrži studiju koja ispitiva učinkovitost ASK i ibuprofena (121). Tri sustavna pregleda sadržavaju studije koje proučavaju učinkovitost sva tri lijeka od interesa (116, 120, 125).

Jedan sustavni pregled je za usporedbu imao samo aktivni komparator (119) i jedan sustavni pregled samo placebo (120); ostalih deset sustavnih pregleda su za usporedbu imali i aktivni komparator i placebo.

Tablica 4. Obilježja sustavnog pregleda Chabriat et al. 1997.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Medline, Excerpta Medica od 1975. do 1996.
Cilj istraživanja	Procijeniti učinkovitost kombinacije ASK i metoklopramida u terapiji migrene.
Pacijenti	Nije navedeno.
Kriteriji isključenja	Nije navedeno.
Broj studija koje su analizirale ASK	2
Broj uključenih pacijenata	Ross-Lee 1982, N = 30 (ASK 900 mg vs ASK 900 mg + metoklopramid 10 mg vs ASK 900 mg + i.m. metoklopramid 10 mg) Tfelt-Hansen 1984, N=102 (ASK 650 mg + metoklopramid 10 mg vs ASK 650 mg vs placebo) Ukupno: N = 132
Ishodi	Mjere ishoda su olakšenje simptoma glavobolje kao što su bol, mučnina i povraćanje.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Nema.
Zaključak o ASK	Razlika učinkovitost u smanjenju jačine glavobolje i smanjenju mučnine između kombinacije ASK i metoklopramida i same ASK nije statistički značajna. Kombinacija ASK i metoklopramida i sama ASK su statistički učinkovitiji od placeba i u smanjenju jačine glavobolje i u smanjenju mučnine.

Tablica 5. Obilježja sustavnog pregleda Derry et al. 2013.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Oxford Pain Relief Database, registri kliničkih pokusa (ClinicalTrials.gov and gsk-clinicalstudyregister.com) do 13. veljače 2013.
Cilj istraživanja	Istražiti djelotvornost i sigurnost paracetamola, samog ili u kombinaciji s antiemeticima, u usporedbi s placebom i drugim aktivnim intervencijama u terapiji akutnih migrenskih glavobolja odraslih
Pacijenti	Odrasle osobe (najmanje 18 godina) s migrenom. Definicija migrene prema *International Headache Society* (IHS 1998, IHS 2004), iako su u obzir uzete i druge definicije ako su bile u skladu s IHS dijagnostičkim kriterijima. Nije bilo ograničenja prema učestalosti migrene, trajanju ili vrsti (s ili bez aure). U obzir su uzete studije koje su uključile ispitanike koji primaju stabilnu profilaktičku terapiju za smanjenje učestalosti migrenskih napadaja.
Kriteriji isključenja	Isključena su istraživanja osmišljena za istraživanje profilaktičke djelotvornosti u smanjenju učestalosti napadaja migrene
Broj studija koje su analizirale paracetamol	6
Broj uključenih pacijenata	Lipton 2000, N = 289 (paracetamol 1000 mg vs placebo) Prior 2010, N = 346 (paracetamol 1000 mg vs placebo) MacGregor 1993, N = 46 (paracetamol 1000 mg + placebo vs paracetamol + domperidon 1000/20 vs paracetamol + domperidon 1000/30) Hoernecke 1993, N = 288 (paracetamol 1000 mg vs placebo vs dihidroergotamin 2 mg vs paracetamol + dihydroergotamine 1000/2 mg) Freitag 2008, N = 173 (paracetamol 1000 mg vs placebo vs

	Rizatriptan 10 mg vs rizatriptan + paracetamol 10/1000 mg) Norrelund 1989, N = 116 (paracetamol 1000 mg vs tolfenaminska kiselina 400 mg) Ukupno: N = 1258
Ishodi	Primarni ishodi su: nestanak boli na dva sata, bez upotrebe dodatne medikacije; smanjenje jačine boli (olakšanje) tijekom dva sata – bol smanjena od srednje ili jake do nikakve ili slabe bez upotrebe dodatnih lijekova. Sekundarni ishodi su: postojano stanje bez boli tijekom 24 sata (SPF24) – nestanak boli unutar 2 sata, bez upotrebe lijekova ili vraćanja srednje do jake boli tijekom 24 sata; kontinuirano smanjenje boli u trajanju više od 24 sata (SHR24) – olakšanje glavobolje tijekom dva sata, održano tijekom 24 sata, bez upotrebe dodatnih lijekova ili druge doze proučavanog lijeka; neželjeni događaji: sudionici sa bilo kojim neželjenim događajem tijekom 24 sata nakon primjene doze, ozbiljni neželjeni događaji, neželjeni događaji koji se povlače.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Nema.
Zaključak o paracetamolu	Paracetamol 1000 mg je statistički učinkovitiji od placeba u liječenju akutne migrene, ali NNT 12 za nestanak boli u dva sata je lošiji od uobičajenih analgetika. Uzimajući u obzir nisku cijenu i laku dostupnost, paracetamol može biti koristan prvi izbor za liječenje migrene kod pacijenata s kontraindikacijama ili netolerancijom prema nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-a) ili ASK. Nije bilo razlike u pojavnosti neželjenih učinaka pri upotrebi paracetamola i placeba.

Tablica 6. Obilježja sustavnog pregleda Haag et al. 2011.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Pretraženi su MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) u razdoblju od siječnja 2002. do prosinca 2007. za lijekove već preporučene kao terapija i u razdoblju od 1966. do prosinca 2007. za nanovo uključene lijekove.
Cilj istraživanja	Odabir svih kliničkih studija o liječenju glavobolje lijekovima ili kombinacijama lijekova od interesa.
Pacijenti	Uključene su potpune publikacije dvostruko slijepih kontroliranih kliničkih pokusa, kliničkih studija o liječenju glavobolje sa OTC lijekovima dostupnih u Njemačkoj, Austriji ili Švicarskoj i koji u pojedinačnoj dozi , ili u primjenjivoj dnevnoj dozi, ne prelaze maksimum doze dostupne bez recepta. Kontrolirane studije bez placebo grupe su uključene u procjenu samo ako je postojala aktivna kontrola lijeka ili njegove fiksne kombinacije, čija je djelotvornost dokazana u uvjetima ovih preporuka.
Kriteriji isključenja	Sažeci, kongresni prospekti, kongresne informacije, opažajna istraživanja, klinički prikaz slučaja, kliničke studije u kojima su klinički simptomi glavobolje samo prateći čimbenik, kratke publikacije, neobjavljene studije, studije farmakokinetike i bioraspoloživosti, pregledni radovi i kliničke studije s djecom.
Broj studija koje su analizirale ASK	2
Broj uključenih pacijenata	Diener 2004, N = 312 (1000 mg ASK vs 400 mg ibuprofen vs 50 mg sumatriptan vs placebo) Lipton 2005, N = 1750 (Kombinacija ASK + paracetamol + kofein vs 1000 mg ASK vs 1000 mg paracetamol vs kombinacija ASK + paracetamol vs kofein 100 mg vs placebo) Ukupno: N = 2062
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1

Broj uključenih pacijenata	Lipton 2005: N = 1750 Kombinacija ASK + paracetamol + kofein vs 1000 mg ASK vs 1000 mg paracetamol vs kombinacija ASK + paracetamol vs kofein 100 mg vs placebo
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	2
Broj uključenih pacijenata	Kellstein: (broj sudionika nije naveden) ibuprofen 400 mg vs placebo Diener 2004: N = 312 1,000 mg ASK vs 400 mg ibuprofen vs 50 mg sumatriptan vs placebo
Ishodi	Kao primarni ishod uzeta je stopa smanjenja boli unutar 2 sata. Sekundarni ishod je potpuni izostanak boli unutar 2 sata.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Nema.
Zaključak o ASK	ASK 1000 mg je učinkovitija u liječenju migrene od placeba.
Zaključak o paracetamolu	Paracetamol 1000 mg je učinkovitiji u liječenju migrene od placeba.
Zaključak o ibuprofenu	Rezultati za ibuprofen nisu prikazani.

Tablica 7. Obilježja sustavnog pregleda Kirthi et al. 2013.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, Oxford Pain Relief Database do 10. ožujka 2010.
Cilj istraživanja	Istražiti učinkovitost i podnošljivost same ASK ili u kombinacijama s antiemeticima, uspoređen s placebom i ostalim aktivnim intervencijama u liječenju migrena u odraslih.
Pacijenti	Odrasle osobe (najmanje 18 godina) s migrenom. Definicija migrene prema International Headache Society (IHS 1998, IHS 2004), iako su u obzir uzete i druge definicije ako su bile u skladu s IHS dijagnostičkim kriterijima. Nije bilo ograničenja prema učestalosti migrene, trajanju ili vrsti (s ili bez aure). U obzir su uzete studije koje su uključile ispitanike koji primaju stabilnu profilaktičku terapiju za smanjenje učestalosti migrenskih napadaja.
Kriteriji isključenja	Isključena su istraživanja osmišljena za istraživanje profilaktičke djelotvornosti u smanjenju učestalosti napadaja migrene
Broj studija koje su analizirale ASK	6 studija
Broj uključenih pacijenata	Boureau 1994, N = 247 (ASK 1000 mg vs paracetamol 400 + kodein 25 mg vs placebo) Diener 2004a, N = 433 (ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete vs sumatriptan 50 mg vs placebo) Diener 2004b, N = 312 (ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete vs ibuprofen 400 mg vs sumatriptan 50 mg vs placebo) Lange 2000, N = 374 (ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete vs placebo)

	Lipton 2005, N = 409 (ASK 1000 mg vs placebo) MacGregor 2002, N = 101 (ASK 900 mg u obliku topljivom u ustima vs placebo) Ukupno: N = 1876
Ishodi	Primarni ishodi su: nestanak boli na dva sata, bez upotrebe dodatne medikacije; smanjenje jačine boli (olakšanje) tijekom jedan ili dva sata – bol smanjena od srednje ili jake do nikakve ili slabe bez upotrebe dodatnih lijekova; postojano stanje bez boli tijekom 24 sata (nestanak boli unutar 2 sata, bez upotrebe lijekova ili vraćanja boli tijekom 24 sata); kontinuirano smanjenje boli u trajanju više od 24 sata (olakšanje glavobolje tijekom dva sata, održano tijekom 24 sata, bez upotrebe dodatnih lijekova ili druge doze proučavanog lijeka). Sekundarni ishodi su: sudionici sa bilo kojim neželjenim događajem tijekom 24 sata nakon primjene lijeka; sudionici sa određenim neželjenim događajem tijekom 24 sata nakon primjene lijeka; povlačenje neželjenih događaja u preko 24 sata nakon primjene lijeka; olakšanje simptoma vezanih za glavobolju; funkcionalna onesposobljenost.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Nema.
Zaključak o ASK	ASK 900 mg ili 1000 mg je učinkovita terapija za liječenje akutne migrene, smanjenjem boli i povezanih simptoma kao mučnina i fotofobija. Nuspojave u studiji su bile uglavnom blage i prolazne, i neznatno češće pri upotrebi ASK nego placeba.

Tablica 8. Obilježja sustavnog pregleda Lampl et al. 2007.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Objedinjeni su oblik i značajke tri randomizirana klinička pokusa provedena na odraslim pacijentima između 1998. i 2002. Podaci o pacijentima su prevedeni u novu bazu podataka i napravljene su analize učinkovitosti i sigurnosti prema definiranom planu statističke analize (SAP)
Cilj istraživanja	U meta-analizi individualnih podataka pacijenta (IPD) analizirani su slijedeći ciljevi: broj napada sa smanjenjem glavobolje od jake i srednje do blage ili nikakve boli na 2 sata; broj riješenih napada tijekom 2 sata; broj napada riješenih u 2 sata i bez povrata tijekom 24 sata; broj napada sa smanjenim popratnim simptomima mučnine tijekom 2 sata, broj napada sa smanjenim popratnim simptomima fotofobije tijekom 2 sata, broj napada sa smanjenjem kombiniranih ishoda mučnine, fotofobije i fonofobije na 2 sata, broj napada sa primjenom dodatnih lijekova i vrijeme do primjene; broj pacijenata koji su prijavili neželjene događaje i nuspojave lijeka.
Pacijenti	Muškarci i žene između 18 i 65 godina kojima je preme ICH smjernicama dijagnosticirana migrena sa ili bez aure.
Kriteriji isključenja	Pacijenti koji su imali jedan od slijedećih kriterija su isključeni: sudjelovanje u studiji tijekom 4 tjedna prije početka studije ?; druge vrste glavobolje uključujući tenzijski tip, preosjetljivost na acetilsalicilnu kiselinu, salicilate, ibuprofen, NSAIL-e, ili sumatriptan; peptički ulkus ili gastrointestinalno krvarenje, hemoragijska dijateza, poremećaj u radu bubrega, jetre, pluća, srca ili sa povijesti infarkta miokarda; trudnoća ili dojenje ili žene u plodnom razdoblju koje ne koriste kontracepciju; zloupotreba lijekova ili alkohola i zabranjenih praećih lijekova.
Broj studija koje su analizirale ASK	3
Broj uključenih pacijenata	Lange 2000, N = 374 (1000 mg ASK vs placebo) EMSASI group 2004, N = 356 (1000 mg ASK vs 50 mg

	sumatriptan vs 400 mg ibuprofen vs placebo) Diener 2004, N = 516 (1000 mg ASK vs 50 mg sumatriptan vs placebo) Ukupno: N = 1246
Ishodi	Primarni ishodi su smanjenje jačine glavobolje od jake ili srednje do blage ili nikakve boli na 2 sata; potpuno povlačenje popratnih simptoma kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija na 2 sata. Sekundarni ishodi su smanjenje popratnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje, fotofobija i fonofobija na 2 sata; redukcija intenziteta boli od jake ili srednje jake do blage ili nikakve boli na 2 sata.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Ima.
Zaključak o ASK	ASK 1000 mg je jednako učinkovita kao sumatriptan 50 mg za liječenje akutnih migrenoznih napadaja srednje i jake boli,i ima bolji profil nuspojava. Stoga bi pacijentimaza liječenje napada migrene trebala biti prvo preporučena terapija ASK-om a zatim, u slučaju da nema odgovora, triptanima.

Tablica 9. Obilježja sustavnog pregleda Manzano et al. 2009.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT), meta-analize i pregledi.
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	MEDLINE, Embase do 9. ožujka 2009.
Cilj istraživanja	Pregled dokaza o boljoj učinkovitosti ibuprofena od paracetamola u terapiji glavobolje.
Pacijenti	Djeca, adolescenti i/ili odrasli s glavoboljom.
Kriteriji isključenja	Nisu navedeni.
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	1
Broj uključenih pacijenata	Pearce 1983, N= nije navedeno (ibuprofen 400 mg vs paracetamol 900 mg)
Ishodi	Primarna mjera ishoda je smanjenje boli. Sekundarna mjera ishoda je trajanje učinka smanjenja boli.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Ne.
Zaključak o ibuprofenu	Ibuprofen 400 mg i paracetamol 900 mg su podjednako učinkoviti u smanjenju boli u terapiji migrene. Ibuprofen je učinkovitiji u sekundarnim mjerama ishoda, kao što je trajanje učinka, što se pripisuje većem poluvremenu eliminacije.

Tablica 10. Obilježja sustavnog pregleda Marmura et al. 2015.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	EMBASE, Medline do prosinca 2013.
Cilj istraživanja	Osigurati ažuriranu procjenu dokaza za pojedine farmakološke terapije za liječenje akutne migrene.
Pacijenti	Nije navedeno.
Kriteriji isključenja	Isključene su studije na životinjama, članci koji nisu na engleskom jeziku, komentari, pisma ili editorijale. Uklonjeni su duplicirani članci. Isključena su istraživanja provedena na djeci, istraživanja koja nisu procjenjivala lijekove, studije o prevenciji migrene, studije o lijekovima koja nisu na tržištu SAD-a, studije koje su koristile nestandardizirane ishode kao što su zadovoljstvo ili onemogućenost pacijenta i studije koje uspoređuju dva ili više lijekova, bez placeba.
Broj studija koje su analizirale ASK	2
Broj uključenih pacijenata	MacGregor 2002 (broj pacijenata nije naveden; ASK 900 mg vs placebo) Lipton 2005 (broj pacijenata nije naveden; ASK 1000 mg vs placebo)
Broj studija koje su analizirale paracetamol	4
Broj uključenih pacijenata	Peatfield 1983 (broj pacijenata nije naveden; intervencija i komparator nisu navedeni) Karabetsos 1997 (broj pacijenata nije naveden; intervencija i komparator nisu navedeni)

	Lipton 2000 (broj pacijenata nije naveden; paracetamol 1000 mg vs placebo) Leinisch 2005, N=60 (broj pacijenata nije naveden; paracetamol 1000 mg vs placebo)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	1
Broj uključenih pacijenata	Codispoti 2001 (broj pacijenata nije naveden; ibuprofen 400 mg vs placebo)
Ishodi	Primarni ishod je nestanak boli tijekom 2 sata. Sekundarni ishod je ublažena bol sa odsutnošću drugih simptoma migrene (mučnina, fotofobija, fonofobija) na 24 ili 48 sati.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Ne
Zaključak o ASK	ASK se pokazala statistički značajno učinkovitijom terapijom od placeba za liječenje akutne migrene.
Zaključak o paracetamolu	Oralna primjena paracetamola 1000 mg je statistički značajno učinkovitija terapija od placeba. Intravenska primjena paracetamola nije pokazala statistički značajan odgovor u odnosu na placebo.
Zaključak o ibuprofenu	U pacijenata sa blagom ili srednje teškom migrenom ibuprofen od 200 mg i 400 mg se pokazao učinkovitijim od placeba a u pacijenata sa teškom migrenom ibuprofen od 200 mg nije se razlikovao od placeba dok je ibuprofen 400 mg bio statistički značajno učinkovitiji od placeba.

Tablica 11. Obilježja sustavnog pregleda Mett et al. 2008.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Pretraženi su članci na engleskom jeziku u studenom 2007., koristeći Medline, Embase, Cochrane knjižnica i Odyssey.
Cilj istraživanja	Utvrđivanje najboljih posljednjih dokaza učinkovitosti terapije za liječenje akutne migrene fokusirajući se na primarne ishode preporučene od Međunarodnog društva za glavobolju (ICH, engl. International Headache Society)
Pacijenti	Odrasle osobe (najmanje 18 godina) s dijagnosticiranom migrenom, sa ili bez aure, u skladu s IHS dijagnostičkim kriterijima (najmanje jedan napadaj mjesečno u najmanje godinu dana.
Kriteriji isključenja	Članci koji nisu napisani na engleskom jeziku, istraživanja o pacijentima s menstrualnom migrenom i studije koje prethodno nisu postavile primarne ishode zajedno sa izračunom snage dokaza (?).
Broj studija koje su analizirale ASK	1
Broj uključenih pacijenata	Diener 2004, N = 312 (oralni ASK – šumeća tableta od 1 g, ibuprofen400mg, sumatriptan 50 mg vs placebo)
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	2
Broj uključenih pacijenata	Diener 2004, N = 312 (oralni ASK – šumeća tableta od 1 g, ibuprofen 400mg, sumatriptan 50 mg vs placebo) Saper 2006, N= 783 (oralni rofekoksib 25 ili 50 mg, ibuprofen 400 mg ili placebo) Ukupno: N = 1095
Ishodi	Primarni i sekundarni ishodi su postotak pacijenata bez boli tijekom 2 h i/ili olakšanje glavobolje tijekom 2 h i/ili korištenje dodatnih lijekova za smanjenje boli.

Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Ne.
Zaključak o ASK	Šumeći aspirin je jednako učinkovit kao sumatriptan u liječenju napadaja migrene.
Zaključak o ibuprofenu	Ibuprofen je pokazao sličnu učinkovitost u smanjenju boli u 2 sata kao i rofekoksib 25 ili 50 mg. U usporedbi sumatriptana, ASK, ibuprofena nema statistički značajne razlike u kategoriji smanjenja boli u 2 sata.

Tablica 12. Obilježja sustavnog pregleda Orr et al 2015.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	MEDLINE od 1946. do ožujka 2013., Embase od 1980. do ožujka 2013., CENTRAL do veljače 2013.
Cilj istraživanja	Opisati i procijeniti dokaze randomiziranih kliničkih pokusa (RCT) za učinkovitost i podnošljivost farmakoloških i nutricionističkih intervencija u akutnom liječenju migrene u odraslih za hitne slučajeve ili sličnih osobina.
Pacijenti	Odrasle osobe (najmanje 18 godina) s dijagnozom migrenom po definiciji International Headache Society ili, za starije studije, 'ad hoc' kriterijima.
Kriteriji isključenja	Istraživanja koja nisu koristila odobrene kriterije za migrenu, istraživanja koja su se bavila drugim tipovima glavobolje,
Broj studija koje su analizirale ASK	2
Broj uključenih pacijenata	Diener et al, 1999 (broj pacijenata nije naveden; IV L-ASK vs IM ergotamin; doza nije navedena) Limroth at al, 1999 (broj pacijenata nije naveden; IV L-ASK vs placebo vs SC sumatriptan; doza nije navedena)
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1
Broj uključenih pacijenata	Leinisch et al, 2005 (broj pacijenata nije naveden; IV paracetamol vs placebo; doza nije navedena)
Ishodi	Navedeno je samo da su uključena istraživanja u kojima je naveden „barem jedan ishod vezan za akutno ublažavanje boli“
Ima li studija meta – analizu u	Nema.

rezultatima za analizirane lijekove?	
Zaključak o ASK	Jaka preporuka: Lizin-acetilsalicilna kiselina je učinkovita u liječenju akutne migrene.
Zaključak o paracetamolu	Slaba preporuka: Nuspojave paracetamola nadmašuju potencijalnu korist u liječenju akutne migrene.

Tablica 13. Obilježja sustavnog pregleda Rabbie et al. 2013.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Oxford Pain Relief Database do datuma 22. travnja 2010.
Cilj istraživanja	Istražiti djelotvornost i podnošljivost ibuprofena, samog ili u kombinaciji s antiemeticima, u usporedbi s placebom i drugim aktivnim intervencijama u terapiji akutnih migrenskih glavobolja odraslih.
Pacijenti	Odrasle osobe (najmanje 18 godina) s migrenom. Definicija migrne prema International Headache Society (IHS 1998, IHS 2004), iako su u obzir uzete i druge definicije ako su bile u skladu s IHS dijagnostičkim kriterijima. Nije bilo ograničenja prema učestalosti migrene, trajanju o vrsti (s ili bez aure). U obzir su uzete studije koje su uključile ispitanike koji primaju stabilnu profilaktičku terapiju za smanjenje učestalosti migrenskih napadaja.
Kriteriji isključenja	Istraživanja osmišljena za istraživanje profilaktičke djelotvornosti u smanjenju učestalosti napadaja migrene
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	9
Broj uključenih pacijenata	Codispoti 2001, N = 660 (ibuprofen 200 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo) Diener 2004, N = 312 (ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. ASK 2x500 mg vs. sumatriptan 50 mg) Ellis 1993, N = 40 (ibuprofen 600 mg vs. placebo vs. metoklopramid 1 mg iv) Goldstein 2006, N = 1559 (ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. kombinacija paracetamol, ASK, kofein 2x 250/250/65 mg)

	Kellstein 2001, N = 729 (ibuprofen 200 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. ibuprofen 600 mg vs. placebo) Misra 2004, N = 124 (ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. rofekoksib 25 mg) Misra 2007, N = 155 (ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. rizatriptan 10 mg) Sandrini 1998, N = 34 (ibuprofen arginin 400 mg vs. placebo) Saper 2006, N = 783 (ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. rofekoksib 25 mg vs. rofekoksib 50 mg) Ukupno: N = 4373
Ishodi	Primarni ishodi su: nestanak boli na dva sata, bez upotrebe dodatne medikacije; smanjenje jačine boli (olakšanje) tijekom jedan ili dva sata – bol smanjena od srednje ili jake do nikakve ili slabe bez upotrebe dodatnih lijekova; postojano stanje bez boli tijekom 24 sata (nestanak boli unutar 2 sata, bez upotrebe lijekova ili vraćanja boli tijekom 24 sata); kontinuirano smanjenje boli u trajanju više od 24 sata (olakšanje glavobolje tijekom dva sata, održano tijekom 24 sata, bez upotrebe dodatnih lijekova ili druge doze proučavanog lijeka). Sekundarni ishodi su: sudionici sa bilo kojim neželjenim događajem tijekom 24 sata nakon primjene lijeka; sudionici sa određenim neželjenim događajem tijekom 24 sata nakon primjene lijeka; povlačenje neželjenih događaja u preko 24 sata nakon primjene lijeka; olakšanje simptoma vezanih za glavobolju; funkcionalna onesposobljenost.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Nema.
Zaključak o ibuprofenu	Ibuprofen u dozama od 200 i 400 mg je učinkovita terapija za liječenje akutne migrene u odraslih. Osigurava potpuno olakšanje glavobolje tijekom 22 sata u 1 od 5 i 1 od 4 pacijenta koji uzimaju ove doze. Sudionici su također osjetili smanjenje boli, smanjenje funkcionalne onemogućenosti i simptoma povezanih sa migrenom kao što su mučnina i fotofobija. Ibuprofen od 400 mg je brojčano

	superirorniji od onog od 200 mg za sve ishode učinkovitosti, ali statistički značajno su učinkovitiji samo u olakšanju glavobolje tijekom 2 sata. Ibuprofen od 400 mg se čini dobrom terapijom prve linije za liječenje akutne migrene u odraslih.

Tablica 14. Obilježja sustavnog pregleda Suthisisang et al. 2007.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	Cochrane knjižnica, MEDLINE, EMBASE, EBM do studenog 2006. i povijesno pretraživanje releventnih članaka.
Cilj istraživanja	Procijeniti učinkovitost niske doze ibuprofena u terapiji akutnog napadaja migrene.
Pacijenti	Pacijenti stariji od 16 godina sa srednje teškim ili teškim napadajima migrene.
Kriteriji isključenja	Isključena su istraživanja sa djecom, istraživanja sa mjerama ishoda različitim od preporučenih IHS smjernicama, istraživanja sa tekućim ibuprofenom.
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	5
Broj uključenih pacijenata	Codispoti 2001, N=660 (ibuprofen 200 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo) Misra 2004, N=124 (rofekoksib 25 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo) Diener 2004, N=882 (ASK 1000 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. sumatriptan 40 mg vs. placebo) Saper 2006, N=783 (rofekoksib 25 mg vs. rofekoksib 50 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo) Goldstein 2006, N=1559 (ibuprofen 200 mg vs. paracetamol/ASK/kofein 250/250/65 mg vs. placebo) Ukupno: N = 4008
Ishodi	Primarna mjera ishoda je postotak pacijenata bez boli tijekom 2 sata. Sekundarne mjere ishoda su olakšanje glavobolje tijekom 2 sata, smanjena bol i značajno olakšanje.

Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Da.
Zaključak o ibuprofenu	Ibuprofen od 200 i 400 mg je učinkovit u smanjenju jačine glavobolje i u smanjenju boli tijekom 2 sata. U ostalim simptomima migrene učinkovitost je podijeljena: ibuprofen je učinkovitiji od placeba u smanjenju fotofobije i fonofobije, dok u smanjenju mučnine nije bilo razlike između ibuprofena i placeba.

Tablica 15. Obilježja sustavnog pregleda Wenzel et al. 2003.

Vrsta uključenih studija	Randomizirani kontrolirani pokusi (RCT)
Pretražene baze i datum zadnjeg pretraživanja literature	MEDLINE od siječnja 1966 do travnja 2002.
Cilj istraživanja	Procijeniti važnost OTC lijekova u terapiji migrene.
Pacijenti	Odrasle osobe s migrenom sa ili bez aure prema definiciji migrene prema International Headache Society (IHS).
Kriteriji isključenja	Studije koje nisu u skladu s IHS smjernicama i studije koje opisuju svoju populaciju zastarjelim i nepotpuno definiranim pojmovima kao što su opća migrena ili klasična migrena.
Broj studija koje su analizirale paracetamol	1
Broj uključenih pacijenata	Lipton 2000: N = 289; paracetamol 1000 mg vs. placebo
Broj studija koje su analizirale ibuprofen	5
Broj uključenih pacijenata	Kellstein 2000, N = 729 (ibuprofen 200 mg vs 400 mg vs 600 mg vs placebo) Nebe 1995, N = 77 (ibuprofen 200 mg vs ASK 500 mg vs placebo) Kloster 1992, N = 36 (25 je došlo do kraja) (ibuprofen 1200 mg vs. placebo) Codispoti 2001, N = 660 (ibuprofen 200 mg vs 400 mg vs placebo) Sandrini 1998, N = 29 (ibuprofen arginin 400 mg vs placebo) Ukupno: N = 1531
Broj studija koje su	2

analizirale ASK	
Broj uključenih pacijenata	Lange 2000 N= 343 (ASK 1000 mg vs. placebo) MacGregor 2002 N = 73 (ASK 900 mg vs. placebo) Ukupno: N = 416
Ishodi	Primarna mjera ishoda je smanjenje intenziteta glavobolje u 2 sata, stopa pacijenata bez boli tijekom 2 sata, bez vraćanja glavobolje i primjene dodatnih lijekova u slijedećih 22 sata. Sekundarne mjere su pojavnost simptoma vezanih za glavobolju (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija) i onemogućenost pacijenata.
Ima li studija meta – analizu u rezultatima za analizirane lijekove?	Nema.
Zaključak o paracetamolu	Paracetamol 1000 mg je učinkovitija terapija migrene od placeba. Paracetamol ima veću stopu smanjenja sekundarnih mjera (mučnina, fotofobija, fonofobija) u usporedbi s placebom. Paracetamol je dobro podnošljiv i bez prijavljenih ozbljnih nuspojava.
Zaključak o ibuprofenu	Ibuprofen 200, 400 i 600 mg su statistički učinkovitiji u liječenju migrene od placeba. Povećavanje doze od 200 prema 600 mg rezultiralo je boljim odgovorom u smanjenju boli, ali ne i statistički značajnim.
Zaključak o ASK	ASK 900 i 1000 mg je statistički učinkovitija terapija za liječenje migrene od placeba prema primarnim i sekundarnim mjerama ishoda.

4.2. Sustavni pregledi u kojima je analizirana acetilsalicilna kiselina

Osam sustavnih pregleda analiziralo je djelotvornost i sigurnost ASK za migrenu odraslih (116-118, 120-122, 125, 126).

U sustavnom pregledu Chabriat iz 1997. godine uspoređen je učinak oralne ASK 900 mg s kombinacijom oralne ASK 900 mg i oralnog metoklopramida 10 mg i s kombinacijom oralne ASK 900 mg i intramuskularnog metoklopramida 10 mg, zatim kombinacija ASK 650 mg i metoklopramida 10 mg s ASK 650 mg i placebom. Uključena su 2 klinička pokusa, čiji je ukupan broj sudionika 132. Mjere ishoda ove studije su olakšanje simptoma glavobolje – boli, mučnine i povraćanja. Razlika učinkovitosti u smanjenju boli i mučnine između kombinacije ASK s metoklopramidom i same ASK nije statistički značajna, dok su kombinacija ASK s metoklopramidom i sama ASK statistički učinkovitiji od placeba i u smanjenju jačine boli i u smanjenju mučnine u glavobolji (126).

U sustavnom pregledu Haag iz 2011. uključena su 2 klinička pokusa u kojima je sudjelovalo 2062 pacijenata. ASK 1000 mg uspoređena je s ibuprofenom 400 mg, sumatriptanom 50 mg i placebom; također je uspoređena kombinacija ASK, paracetamola i kofeina, ASK 1000 mg, paracetamolom 1000 mg, kombinacija ASK i paracetamola u usporedbi s kofeinom i placebom. ASK 1000 mg pokazala je statistički značajno učinkovitije djelovanje na primarnu mjeru ishoda (smanjenje glavobolje od teške ili umjereno teške do blage ili nikakve tijekom 2 sata) od placeba (116).

U Cochrane sustavnom pregledu Kirthi iz 2013. godine uključeno je 6 kliničkih pokusa u kojima je sudjelovalo 1876 pacijenata. Za sve ishode učinkovitosti (smanjenje boli i povezanih simptoma kao što su mučnina, povraćanje, fonofobija i fotofobija) ASK 900 i 1000 mg učinkovitija je od placeba. Nema razlike u učinkovitosti sumatriptana 50 mg i same ASK u smanjenju boli i olakšanju glavobolje tijekom 2 sata. Nuspojave su neznatno češće pri upotrebi ASK nego placeba, ali, u svakom slučaju, blage i prolazne (117).

U sustavnom pregledu Lampl iz 2007. godine uključena su 3 klinička pokusa u kojima je sudjelovalo 1246 pacijenata, sa ukupno 991 napadajem migrene, od kojih je 392 liječeno ASK 1000 mg, 221 sumatriptanom 50 mg i 378 s placebom. Prosječna dob sudionika bila je 41.1

godina, a 84% njih bile su žene. U tri glavna ishoda učinkovitosti (olakšanje boli tijekom 2 sata, nestanak boli tijekom 2 sata i smanjena bol do 24 sata) nije bilo statistički značajne razlike u učinkovitosti ASK 1000 mg i sumatriptana, dok su razlike između ovih aktivnih komponenti i placeba bile statistički značajne. U pratećim simptomima glavobolje kao što su fotofobija i fonofobija nije bilo razlike između ASK i sumatriptana, dok je razlika aktivnih komponenti od placeba statistički značajna. ASK je statistički značajno učinkovitija od placeba u smanjenju mučnine (118).

U sustavnom pregledu Marmura iz 2015. godine uključena su 2 klinička pokusa u kojima nije naveden broj pacijenata. Uspoređena je ASK 900 i 1000 mg s placebom i u oba slučaja, ASK je bila bolja u olakšanju glavobolje tijekom 2 sata (120).

U sustavnom pregledu Mett iz 2008. godine uključen je 1 klinički pokus u kojem je sudjelovalo 312 pacijenata starijih od 18 godina s dijagnozom migrene prema IHS dijagnostičkim kriterijima s najmanje jednim napadajem mjesečno u godinu dana. Uspoređena je ASK 1000 mg, ibuprofen 400 mg, sumatriptan 50 mg i placebo, pri čemu su sve aktivne komponente međusobno jednako učinkovite u liječenju migrene, a statistički značajno učinkovitije od placeba (121).

U sustavnom pregledu Orr iz 2015. uključena su 2 klinička pokusa koja analiziraju intravensku lizin-ASK u kojima nije naveden broj pacijenata. Uključeni su pacijenti s migrenom po IHS definiciji, ili, za starije studije prema ad hoc kriterijima. Ovaj sustavni pregled iznosi jaku preporuku sa srednjom razinom dokaza da je intravenski primjenjena lizin-ASK učinkovitija od placeba u liječenju akutne migrene, s dobrim profilom nuspojava (122).

U sustavnom pregledu Wenzel iz 2003. godine uključena su 2 klinička pokusa u kojima je sudjelovalo 416 pacijenata, uz isključivanje pacijenata koji su povraćali više od 20% vremena tijekom napadaja migrena. ASK 1000 mg primilo je169 pacijenata, a placebo 174. Značajna razlika u korist ASK uočena je u primarnim mjerama ishoda: olakšanje glavobolje tijekom 2 sata (55% vs 36%), nestanak boli tijekom 2 sata (29% vs 16%). Nije bilo statistički značajne razlike u ove dvije grupe u sekundarnim mjerama ishoda (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija). Druga grupa od 34 pacijenta primila je 900 mg oralno topljivog ASK, a 39 pacijenata placebo. Više od 80% pacijenata u prošlosti je imalo zabilježeno teške napadaje migrene i propisanu terapiju. ASK 900 mg je statistički učinkovitija terapija za primarne i sekundarne mjere ishoda od

placeba. Zabilježena su tri ozbiljna gastrointestinalna poremećaja vjerojatno povezana s ASK (125).

Analizom kliničkih pokusa uključenih u svih osam sustavnih pregleda koji su analizirali djelotvornost ASK za migrenu odraslih uočava se da je u njima uključeno ukupno 10 kliničkih pokusa, od čega 8 koji analiziraju ASK i dva koja analiziraju intravensku lizin-ASK (Tablica 16). Ti klinički pokusi objavljeni su od 1982. do 2005. godine. Samo dva uključena sustavna pregleda objavljena su prije 2005. godine pa se može postaviti pitanje zašto 6 sustavnih pregleda objavljenih od 2007. godine pa nadalje nisu uključili sve dostupne kliničke pokuse o ASK. Dijelom odgovor leži u činjenici da su sustavni pregledi imali različite ciljeve istraživanja. Primjerice, Lampl 2007 istražio je samo djelotvornost šumeće tablete ASK u dozi od 1000 mg pa je samim tim broj relevantnih kliničkih pokusa bio smanjen (118). Mett 2008 istražuje „novije dokaze“, a uključuje samo jedno istraživanje iz 2004. godine, iako su u 2004. i 2005. godini bila dostupna još dva klinička pokusa o djelotvornosti ASK za migrenu; ne navodi se zašto nisu uključeni (121). Haag 2011 se ograničava na djelotvornost lijekova koji se mogu kupiti bez recepta u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj, i uključuje samo dva klinička pokusa, dok se ne navodi zašto ostali nisu uključeni (116). Kirthi 2013 je Cochrane sustavni pregled koji ima najsveobuhvatnije uključenje kliničkih pokusa; uključena su 6 od 8 kliničkih pokusa koji su analizirali ASK. Za klinički pokus od Tfelt Hansen 1984 navedeno je da je isključen jer je uključio ispitanike s blagom glavoboljom, koji se nisu uključivali prema IHS kriterijima, dok se ne spominje zašto klinički pokus od Ross-Lee 1982 nije uključen (117). Marmura 2015 je sustavni pregled Američkog udruženja za glavobolju (engl. American Headache Society) koji analizira farmakoterapiju za migrenu odraslih i uključuje samo dva od dostupnih 8 kliničkih pokusa o ASK (120). Orr 2015 je sustavni pregled Kanadskog udruženja za glavobolju (engl. Canadian Headache Society) koji pak analizira samo terapiju za migrenu kao hitnu medicinsku pomoć te je uključio dva klinička pokusa koja analiziraju intravensku primjenu lizin-ASK (Tablica 16) (122).

Tablica 16. Klinički pokusi uključeni u sustavne preglede koji su analizirali djelovanje ASK na migrenu odraslih (sustavni pregledi kronološki poredani)

Sustavni pregled	Broj pokusa	Klinički pokusi
Chabriat 1997	2	*Istraženo: kombinacija ASK i metoklopramida vs. ostalo* Ross-Lee 1982, N = 30 (ASK 900 mg vs ASK 900 mg + metoklopramid 10 mg vs ASK 900 mg + i.m. metoklopramid 10 mg) Tfelt-Hansen 1984, N=102 (ASK 650 mg + metoklopramid 10 mg vs ASK 650 mg vs placebo)
Wenzel 2003	2	*Istraženo: bezreceptni lijekovi za akutne napadaje migrene* Lange 2000, N= 343 (ASK 1000 mg vs. placebo) MacGregor 2002, N = 73 (ASK 900 mg vs. placebo)
Lampl 2007	3	*Istraženo: djelotvornost i sigurnost šumeće tablete ASK 1000* Lange 2000, N = 374 (1000 mg ASK vs placebo) Diener 2004 (EMSASI), N = 356 (1000 mg ASK vs 50 mg sumatriptan vs 400 mg ibuprofen vs placebo) Diener 2004, N = 516 (1000 mg ASK vs 50 mg sumatriptan vs placebo)
Mett 2008	1	*Istraženo: najbolji noviji dokazi o djelotvornosti terapija za akutnu migrenu* Diener 2004 (EMSASI), N = 312 (oralni ASK – šumeća tableta od 1 g, ibuprofen 400 mg, sumatriptan 50 mg vs placebo)
Haag 2011	2	*Istraženo: djelotvornost lijekova za migrenu koji se mogu kupiti bez recepta u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj* Diener 2004 (EMSASI): N = 312 (1000 mg ASK vs 400 mg ibuprofen vs 50 mg sumatriptan vs placebo) Lipton 2005: N = 1750 (kombinacija ASK + paracetamol + kofein vs 1000 mg ASK vs 1000 mg paracetamol vs kombinacija ASK + paracetamol vs kofein 100 mg vs placebo)
Kirthi 2013	6	*Istraženo: ASK sama ili u kombinaciji s antiemeticima za terapiju akutne migrene*

		Boureau 1994, N = 247 (ASK 1000 mg vs paracetamol 400 + kodein 25 mg vs placebo) Diener 2004, N = 433 (ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete vs sumatriptan 50 mg vs placebo) Diener 2004 (EMSASI), N= 312 (ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete vs ibuprofen 400 mg vs sumatriptan 50 mg vs placebo) Lange 2000, N = 374 (ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete vs placebo) Lipton 2005, N = 409 (ASK 1000 mg vs placebo) MacGregor 2002, N = 101 (ASK 900 mg u obliku topljivom u ustima vs placebo)
Marmura 2015	2	*Istraženo: akutna terapija migrene u odraslih (Američko udruženje za glavobolju)* MacGregor 2002 (broj pacijenata nije naveden; ASK 900 mg vs placebo) Lipton 2005 (broj pacijenata nije naveden; ASK 1000 mg vs placebo)
Orr 2015	2 (L-ASK)	*Istraženo: liječenje migrene na hitnoj pomoći (Kanadsko udruženje za glavobolju)* Diener 1999 (broj pacijenata nije naveden; IV L-ASK vs IM ergotamin; doza nije navedena) Limroth 1999 (broj pacijenata nije naveden; IV L-ASK vs placebo vs SC sumatriptan; doza nije navedena)

4.3. Sustavni pregledi u kojima je analiziran paracetamol

Pet sustavnih pregleda analizirala su djelotvornost i sigurnost paracetamola za migrenu odraslih (115, 116, 120, 122, 125).

U Cochrane sustavnom pregledu Derry 2013 uključeno je 6 randomiziranih, dvostruko-slijepih, kliničkih pokusa koji su analizirali paracetamol. Ukupno je sudjelovalo 1258 ispitanika. Od 6 kliničkih pokusa, dva su usporedila paracetamol 1000 mg s placebom, a u ostala četiri paracetamol 1000 mg je uspoređen sa domperidonom, kombinacijom paracetamola i

domperidona, s dihidroergotaminom, kombinacijom paracetamola i dihidroergotamina, s rizatriptanom, kombinacijom paracetamola i rizatriptana i s tolfenaminskom kiselinom. Tri studije su bile paralelnog,a tri ukriženog ustroja. Prema, od IHS-a preferiranoj, mjeri ishoda nestanka boli u 2 sata, paracetamol je bio bolji od placeba. NNT je bio 12 (tri studije, 717 sudionika). Prema mjeri ishoda olakšanja glavobolje u 1 ili 2 sata paracetamol je također bio bolji od placeba, s NNT=5 (115).

U sustavnom pregledu Haag iz 2011. uključen je 1 klinički pokus koji je analizirao paracetamol, a u kojem je sudjelovalo 1750 pacijenata. Uspoređena je kombinacija ASK, paracetamola i kofeina, ASK 1000 mg, paracetamol 1000 mg, kombinacija ASK i paracetamola u usporedbi s kofeinom i placebom. Paracetamol 1000 mg pokazao je statistički značajnu razliku od paracetamola u primarnoj mjeri ishoda: postotak smanjenja boli u 2 sata (57.8% vs 38.7%), i sekundarnoj mjeri ishoda: vrijeme bez boli (22.4% vs 11.3%) (116).

U sustavnom pregledu Marmura iz 2015. godine uključena su 2 klinička pokusa koja su analizirala paracetamol za migrenu odraslih. U jednom od njih nije naveden broj pacijenata, a u drugom je sudjelovalo 60 pacijenata. U oba istraživanja komparator je bio placebo. U prvom kliničkom pokusu paracetamol 1000 mg je bio superiorniji od placeba u olakšanju teške glavobolje (50.9% vs 27%). Nije bilo statistički značajne razlike u skupini pacijenata s umjerenom glavoboljom (62% vs 48.1%). Stopa pacijenata bez glavobolje tijekom dva sata bila je veća u onih liječenih paracetamolom od placeba (22.4% vs 11.3%). U drugom kliničkom pokusu jedna grupa od 30 pacijenata liječena je intravenoznim paracetamolom 1000 mg, a druga grupa od 30 pacijenata dobila je placebo. Nije se pokazala statistički značajna razlika u smanjenju boli i olakšanju glavobolje (120).

U sustavnom pregledu Orr iz 2015. godine uključen je 1 klinički pokus u kojem nije naveden broj sudionika. Usporedba intravenskog paracetamola s placebom nije pokazala razliku u učinkovitosti, uz pojavu nekoliko manjih nuspojava sa primjenom paracetamola (122).

U sustavnom pregledu Wenzel iz 2003. godine uključen je 1 klinički pokus u kojem je sudjelovalo 289 pacijenata. 147 sudionika liječeno je paracetamolom 1000 mg dok su 142 pacijenta primila placebo za jedan napad barem umjerene težine. Paracetamol ima veću stopu

smanjenja sekundarnih mjera ishoda kao što su mučnina, fotofobija i fonofobija usporedbi s placebom, dobro je podnošljiv i bez prijavljenih ozbiljnih nuspojava (125).

Analiza kliničkih pokusa uključenih u pet sustavnih pregleda koji su analizirali djelotvornost paracetamola za migrenu odraslih pokazuje da je u njima uključeno ukupno 9 različitih kliničkih pokusa (Tablica 17). Ti klinički pokusi objavljeni su od 1983. do 2010. godine. Samo jedan sustavni pregled objavljen je prije 2010. godine, a još jedan 2011. (Haag 2011), ali je taj pretražio literaturu dostupnu do 2007. godine (116). U tri sustavna pregleda objavljena od 2013. do 2015. uključeno je od 1-6 kliničkih pokusa, pri čemu je Orr 2015 analizirao samo hitne terapije i uključio samo jedan klinički pokus s intravenskom primjenom paracetamola (122). Cochrane sustavni pregled od Derry 2013 ima najviše uključenih pokusa, čak 6, ali nije jasno zašto nije uključeno svih 9 dostupnih kliničkih pokusa, tri preostala klinička pokusa nisu spomenuta niti u tablici isključenih studija (115). Marmura 2015 je sustavni pregled Američkog udruženja za glavobolju, koji analizira farmakoterapiju za migrenu, i pritom navodi samo 4 od 9 dostupnih kliničkih pokusa o paracetamolu bez navođenja ostalih kao isključenih (120) (Tablica 17).

Tablica 17. Klinički pokusi uključeni u sustavne preglede o djelovanju paracetamola na migrenu odraslih (sustavni pregledi kronološki poredani)

Sustavni pregled	Broj pokusa	Klinički pokusi
Wenzel 2003	1	*Istraženo: bezreceptni lijekovi za akutne napadaje migrene* Lipton 2000: N = 289 (paracetamol 1000 mg vs. placebo)
Haag 2011	1	*Istraženo: djelotvornost lijekova za migrenu koji se mogu kupiti bez recepta u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj* Lipton 2005: N = 1750 (kombinacija ASK + paracetamol + kofein vs 1000 mg ASK vs 1000 mg paracetamol vs kombinacija ASK + paracetamol vs kofein 100 mg vs placebo)
Derry 2013	6	*Istraženo: paracetamol s ili bez antiemetika za akutnu migrenu odraslih* Lipton 2000, N = 289 (paracetamol 1000 mg vs placebo) Prior 2010, N = 346 (paracetamol 1000 mg vs placebo) MacGregor 1993, N = 46 (paracetamol 1000 mg + placebo vs paracetamol + domperidon 1000/20 vs paracetamol + domperidon 1000/30) Hoernecke 1993, N = 288 (paracetamol 1000 mg vs placebo vs dihidroergotamin 2 mg vs paracetamol + dihydroergotamine 1000/2 mg) Freitag 2008, N = 173 (paracetamol 1000 mg vs placebo vs rizatriptan 10 mg vs rizatriptan + paracetamol 10/1000 mg) Norrelund 1989, N = 116 (paracetamol 1000 mg vs tolfenaminska kiselina 400 mg)
Marmura 2015	4	*Istraženo: akutna terapija migrene u odraslih (Američko udruženje za glavobolju)* Peatfield 1983 (broj pacijenata nije naveden; intervencija i komparator nisu navedeni) Karabetsos 1997 (broj pacijenata nije naveden; intervencija i

		komparator nisu navedeni) Lipton 2000 (broj pacijenata nije naveden; paracetamol 1000 mg vs placebo) Leinisch 2005 (N=60, paracetamol 1000 mg vs placebo)
Orr 2015	1	*Istraženo: liječenje migrene na hitnoj pomoći (Kanadsko udruženje za glavobolju)* Leinisch et al, 2005 (broj pacijenata nije naveden; IV paracetamol vs placebo; doza nije navedena)

4.4. Sustavni pregledi u kojima je analiziran ibuprofen

Sedam sustavnih pregleda analiziralo je djelotvornost i sigurnost ibuprofena za migrenu odraslih (116, 119-121, 123-125).

U sustavnom pregledu Haag iz 2011. godine uključena su 2 klinička pokusa koja su analizirala ibuprofen. Prvi klinički pokus, u kojem nije naveden broj sudionika, spomenut je samo u tablici, a njegovi rezultati nisu prikazani u sustavnom pregledu. U drugom dvostruko-slijepom randomiziranom kliničkom pokusu, trostrukog križnog ustroja (EMSASI studija, Diener et al, 2004), 312 sudionika s dijagnozom migrene liječeno je dozom ASK od 1000 mg, ibuprofenom od 400 mg, sumatriptanom od 50 mg ili placebom. Učinkovitost ASK 1000 mg u obliku šumeće tablete u usporedbi s placebom prikazana je kao stopa odgovora vrijednosti nakon 2 h. Ostale usporedbe sadrže samo sekundarne mjere ishoda, njihovi rezultati za proučavanu populaciju su samo opisni, i ne mogu se uopćiti i uključiti u procjenu za preporuku unutar ispitivane kategorije. Na primjer, iako je u studiji postavljeno pitanje je li ASK 1000 mg jednako učnkovita kao sumatriptan 50 mg ili kao ibuprofen 400 mg, klinički pokus nije bio propisno ustrojen za odgovor na to pitanje (116).

U sustavnom pregledu Manzano iz 2008. godine uključen je 1 klinički pokus koji je analizirao ibuprofen. Klinički pokus je bio dvostruko slijepi, ukriženog ustroja. Sudionici su bili odrasli s dijagnozom teške migrene, dok broj sudionika nije naveden. Jedna skupina je liječena s paracetamolom 900 mg, a druga ibuprofenom 400 mg. Oba lijeka su se pokazala podjednako

učinkovitim u smanjenju boli u terapiji migrene. Ibuprofen je učinkovitiji u sekundarnim mjerama ishoda, kao što je trajanje učinka, što se pripisuje većem poluvremenu eliminacije (119).

U sustavnom pregledu Marmura iz 2015. godine uključen je 1 klinički pokus koji je analizirao ibuprofen. Broj sudionika nije naveden. Ibuprofen od 200 i 400 mg je uspoređen s placebom. Sudionici su isključeni iz studije ako su povraćali više od 20% vremena ili su više od 50% vremena bili onemogućeni u mjeri da im je trebao oporavak u krevetu. U pacijenata s blagom ili umjerenom migrenom, u kategoriji olakšanja glavobolje u 2 sata. ibuprofen od 200 mg (40,8%) i 400 mg (41,7%) se pokazao statistički značajno učinkovitijim od placeba (28,1%), dok se u pacijenata sa teškom migrenom ibuprofen od 200 mg nije razlikovao od placeba, a ibuprofen 400 mg (36,9%) je bio statistički značajno učinkovitiji od placeba (21,6%) (120).

U sustavnom pregledu Mett iz 2008. godine uključena su 2 dvostruko slijepa, randomizirana klinička pokusa koja su analizirala ibuprofen. Prvi pokus je bio paralelnog ustroja, sa ukupno 738 sudionika i prosjeka dobi 40. Drugi pokus je bio ukriženog ustroja (EMSASI studija, Diener et al, 2004) i u njemu je ukupno 312 pacijenata, prosjeka dobi 38, liječeno sa šumećom ASK 1000 mg, ibuprofenom 400 mg, sumatriptanom 50 mg ili placebom, a drugih 783 pacijenta oralnim rofekoksibom 25 ili 50 mg, ibuprofenom 400 mg ili placebom. Ibuprofen je pokazao sličnu učinkovitost u smanjenju boli u 2 sata (58%) kao i rofekoksib 25 ili 50 mg (~61%). U usporedbi sumatriptana (56%), ASK (53%), ibuprofena (60%) nema statistički značajne razlike u kategoriji smanjenja boli u 2 sata (121).

U sustavnom pregledu Rabbie iz 2013. godine uključeno je 9 kliničkih pokusa koji su analizirali ibuprofen, s ukupno 4373 sudionika i 5223 napadaja migrene. Najučestalija dob sudionika bila je od 30 do 40 godina. Dva klinička pokusa uključila su starije od 16 godina i 5% jedne studije činili su sudionici od 16 do 19 godina. Studije su prihvaćene zbog niskog udjela mlađih od 18,jer su bile u skladu sa IHS dijagnostičkim kriterijima i može biti očekivan režim doziranja za odrasle. Ukupno je 414 sudionika liječeno ibuprofenom 200 mg, 615 s ibuprofenom 400 mg, 208 ibuprofenom 600 mg, 1127 s placebom i 1145 sa aktivnim komparatorima (ASK 1000 mg, sumatriptan 50, i.v. metoklopramid 1 mg, kombinacija paracetamola, ASK i kofeina, rofekoksib 25 i 50 mg, rizatriptan 10 mg). Ibuprofen u dozama od 200 i 400 mg je učinkovita terapija za liječenje akutne migrene u odraslih. Osigurava potpuno olakšanje glavobolje tijekom 22 sata u 1 od 5 i 1 od 4 pacijenta koji uzimaju ove doze. Sudionici su također osjetili smanjenje boli,

smanjenje funkcionalne onemogućenosti i simptoma povezanih sa migrenom kao što su mučnina i fotofobija. Ibuprofen od 400 mg je bio bolji od onog od 200 mg za sve ishode učinkovitosti, ali statistički značajno su učinkovitiji samo u olakšanju glavobolje tijekom 2 sata (123).

U sustavnom pregledu Suthisisang iz 2007. godine uključeno je 5 kliničkih pokusa s ukupno 4008 sudionika. Ibuprofen 200 i 400 mg je uspoređen s ASK 1000 mg, sumatriptanom 40 mg, rofekoksibom 25 i 50 mg, kombinacijom paracetamola, ASK i kofeina i s placebom. Dva klinička pokusa usporedila su ibuprofen arginin i tekući ibuprofen s placebom. Jedna studija sa 437 sudionika usporedila je ibuprofen 200 mg s placebom. Ibuprofen 200 i 400 mg je učinkovitiji od placeba u smanjenju intenziteta boli i eliminaciji boli u 2 sata kod odraslih sa umjerenim ili teškim napadima migrene. U ostalim simptomima migrene učinkovitost je podijeljena: ibuprofen je učinkovitiji od placeba u smanjenju fotofobije i fonofobije, dok u smanjenju mučnine nije bilo razlike između ibuprofena i placeba (124).

U sustavnom pregledu Wenzel iz 2003. godine uključeno je 5 studija s ukupno 1531 sudionika. Isključeni su sudionici koji su povraćali više od 20% vremena ili je napad migrene praćen fizičkom onesposobljenošću. Četiri klinička pokusa usporedila su ibuprofen 200, 400 ili 600 mg s placebom, od kojih je u jednom lijek bio u obliku ibuprofen arginina 400 mg. Jedna studija je imala i aktivni komparator, ASK 500 mg, i placebo. Ibuprofen 200, 400 i 600 mg su statistički učinkovitiji u liječenju migrene od placeba. Povećavanje doze od 200 prema 600 mg rezultiralo je boljim odgovorom u smanjenju boli, ali ne i statistički značajnim (125).

Analiza kliničkih pokusa uključenih u pet sustavnih pregleda koji su analizirali djelotvornost ibuprofena za migrenu odraslih pokazuje da je u njima uključeno ukupno 12 različitih kliničkih pokusa (Tablica 18). Ti klinički pokusi objavljeni su od 1983. do 2007. godine. Tri sustavna pregleda objavljena su prije 2009. godine, a jedan, koji je pretražio literaturu do 2007. godine, objavljen je 2011. godine (116).

Wenzel 2003. uključuje 5 od mogućih 7 kliničkih pokusa dostupnih do 2002. godine. Jedna studija je isključena jer je nastala prije donošenja IHS smjernica 1988. godine, a za drugu studiju nije objašnjen razlog isključenja (125). Mett 2008 istražuje „novije dokaze“ i uključuje dva istraživanja iz 2004. i 2006. godine, iako su razdoblju od 2004. do 2007. bila dostupna još tri klinička pokusa o djelotvornosti ibuprofena za migrenu; ne navodi se zašto nisu uključeni (121).

Suthisisang 2007 uključuje 5 kliničkih pokusa od mogućih 11 koji su napravljeni do 2007. godine. Od ostalih 6 neuključenih kliničkih pokusa, za 5 navodi razloge isključenja (oblici ibuprofena kao što je ibuprofen arginin i ibuprofen u obliku tekućeg gela zbog nejednake apsorpcije, istraživanja tenzijske glavobolje, primarni ishodi koji nisu u skladu sa IHS smjernicama, nedostatak placeba kao usporedbe). Sustavni pregled Manzano 2009 uključuje kliničke pokuse sa izravnom usporedbom ibuprofena i paracetamola, što zadovoljava samo jedan klinički pokus, koji je jedini i uključen (124). Haag 2011 se ograničava na djelotvornost lijekova koji se mogu kupiti bez recepta u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj, i uključuje samo dva klinička pokusa, bez navođenja razloga za isključenje ostalih kliničkih pokusa (116).

Dva sustavna pregleda objavljena su 2013. i 2015. godine. Jedan od njih, Marmura 2015, je sustavni pregled Američkog udruženja za glavobolju, koji analizira farmakoterapiju za migrenu, i pritom navodi samo 1 od 12 dostupnih kliničkih pokusa o ibuprofenu bez navođenja ostalih kao isključenih (120). Sustavni pregled Rabbie 2013 ima najviše uključenih kliničkih pokusa, ukupno 9 od dostupnih 12. Razlozi isključenja su navedeni u tablici: za dva podaci nisu iskoristivi (jedan nema placebo usporedbu, a drugi analizira 1200 mg ibuprofena i primarni ishodi nisu usklađeni s ovom studijom i IHS smjernicama), a u trećem je istraživana i migrena i tenzijski tip glavobolje (123) (Tablica 18).

Tablica 18. Klinički pokusi uključeni u sustavne preglede o djelovanju ibuprofena na migrenu odraslih (sustavni pregledi kronološki poredani)

Sustavni pregled	Broj pokusa	Klinički pokusi
Wenzel 2003	5	*Istraženo:bezreceptni lijekovi za akutne napadaje migrene* Kellstein 2000, N = 729 (ibuprofen u obliku tekućeg gela 200 mg vs 400 mg vs 600 mg vs placebo) Nebe 1995: N = 77; ibuprofen 200 mg vs ASK 500 mg vs placebo Kloster 1992: N = 36 (25 je došlo do kraja); ibuprofen 1200 mg vs. placebo Codispoti 2001: N = 660; ibuprofen 200 mg vs 400 mg vs placebo Sandrini 1998: N = 29; ibuprofen arginin 400 mg vs placebo
Suthisisang 2007	5	*Istraženo:djelotvornost tableta ibuprofena za akutni napadaj migrene (isključeni su drugi oblici kao ibuprofen arginin i oblik tekućeg gela)* Codispoti 2001 N=660; ibuprofen 200 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo Misra 2004 N=124; rofekoksib 25 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo Diener 2004 (EMSASI), N=882; aspirin 1000 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. sumatriptan 40 mg vs. placebo Saper 2006 N=783; rofekoksib 25 mg vs. rofekoksib 50 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo Goldstein 2006 N=1559 ibuprofen 200 mg vs. paracetamol/aspirin/kofein 250/250/65 mg vs. placebo
Mett 2008	2	*Istraženo: najbolji noviji dokazi o djelotvornosti terapija za akutnu migrenu* Diener 2004 (EMSASI), N = 312 (oralni ASK – šumeća tableta od 1 g, ibuprofen 400 mg, sumatriptan 50 mg vs placebo) Saper 2006, N= 783 (oralni rofekoksib 25 ili 50 mg, ibuprofen 400 mg ili placebo)

		Ukupno: N= 1095
Manzano 2009	1	*Istraženo: pregled dokaza o boljoj učinkovitosti ibuprofena u odnosu na paracetamol u terapiji benignih glavobolja, uzimajući u obzir kliničke pokuse s direktnom usporedbom* Pearce 1983: N= nije navedeno; ibuprofen 400 mg vs paracetamol 900 mg
Haag 2011	2	*Istraženo: djelotvornost lijekova za migrenu koji se mogu kupiti bez recepta u Austriji, Njemačkoj i Švicarskoj* Kellstein: N = nije navedeno; ibuprofen 400 mg vs placebo Diener 2004 (EMSASI): N = 312; 1,000 mg ASK vs 400 mg ibuprofen vs 50 mg sumatriptan vs placebo
Rabbie 2013	9	*Istraženo: ibuprofen s ili bez antiemetika za akutnu migrenu odraslih* Codispoti 2001, N = 660 ibuprofen 200 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. placebo Diener 2004 (EMSASI), N = 312 ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. aspirin 2x500 mg vs. sumatriptan 50 mg Ellis 1993 N = 40 ibuprofen 600 mg vs. placebo vs. metoklopramid 1 mg iv Goldstein 2006 N = 1559 ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. kombinacija paracetamol, aspirin, kofein 2x 250/250/65 mg Kellstein 2001 N = 729 ibuprofen 200 mg vs. ibuprofen 400 mg vs. ibuprofen 600 mg vs. placebo Misra 2004 N = 124 ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. rofekoksib 25 mg Misra 2007 N = 155 ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. rizatriptan 10 mg Sandrini 1998 N = 29 ibuprofen arginin 400 mg vs. placebo Saper 2006 N = 783 ibuprofen 400 mg vs. placebo vs. rofecoksib 25 mg vs. rofekoksib 50 mg

Marmura 2015	1	*Istraženo: akutna terapija migrene u odraslih (Američko udruženje za glavobolju)* Codispoti 2001: N = nije navedeno; ibuprofen 400 mg vs placebo

Analiza informacija predstavljenih u pojedinim sustavnim pregledima pokazuje također određene neujednačenosti po pitanju prikaza broja uključenih ispitanika. U jednom sustavnom pregledu uključen je klinički pokus Nebe 1995 kao studija o migreni, ali taj je klinički pokus uključio i randomizirao pacijente koji su imali migrenu ili tenzijsku glavobolju, tako da ta studija nema propisan ustroj da bi se zaključivalo o djelotvornosti analiziranih intervencija na bilo koju od tih glavobolja zasebno (125). Neki sustavni pregledi uopće ne navode broj uključenih ispitanika, a u nekim sustavnim pregledima se broj ispitanika u istim kliničkim pokusima ne podudara. Provjerom tih kliničkih pokusa utvrđeno je da je iz nekih kliničkih pokusa izvučen broj uključenih ispitanika, a iz nekih broj analiziranih ispitanika, što je dovelo do heterogenog prikaza podataka o obilježjima pojedinih kliničkih pokusa u sustavnim pregledima (Tablice 16-18).

4.5. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda

Napravljena je procjena kvalitete 12 sustavnih pregleda pomoću AMSTAR ljestvice. Pet sustavnih pregleda su niske kvalitete, odnosno imaju 3 ili manje bodova (118, 119, 121, 125, 126). Četiri sustavna pregleda su srednje kvalitete, jedan ima 5, a ostala tri 6 bodova (116, 120, 122, 124). Tri pregleda su ocijenjena visoko kvalitetnim, ocjenama 9 i 10 (115, 117, 123) (Tablica 19).

Tablica 19. Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda prema AMSTAR ljestvici (prvi dio)

Domene AMSTAR-a	**Chabriat 1997**	**Derry 2013**	**Haag 2011**	**Kirthi 2013**	**Lapml 2007**	**Chabriat 1997**
1. Protokol?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0
2. Probir /vađenje dva autora?	Ne 0	Da 1	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
3. Pretražene barem dvije baze?	Da 1	Da 1	Da 1	Da1	Ne 0	Da 1
4. „Siva“ literatura?	Ne 0	Ne 0	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	Ne 0	Da 1	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
6. Obilježja uključenih studija?	Ne 0	Da 1	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0
9. Procjena heterogenosti?	Nije primjenjivo 0	Da 1	Nije primjenjivo 0	Nije primjenjivo 0	Ne 0	Nije primjenjivo 0
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Ne 0
11. Info, sukobu interesa?	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1	Ne 0	Ne 0
Ukupan broj bodova	1	10	6	9	0	1

Tumač ukupnog broja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

Tablica 19 (drugi dio)

Domene AMSTAR-a	**Manzano 2010**	**Marmura 2015**	**Mett 2008**	**Orr 2015**	**Rabbie 2013**	**Suthisisang 2007**
1. Protokol?	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0	Da 1	Ne 0
2. Probir /vađenje dva autora?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1	Ne može se procijeniti 0
3. Pretražene barem dvije baze?	Ne može se procijeniti 0	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1	Da 1
4. „Siva“ literatura?	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Da 1	Ne 0	Ne 0
5. Popis uključenih i isključenih studija?	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Da 1	Da 1
6. Obilježja uključenih studija?	Da 1	Ne 0	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1
7. Procijenjena znanstvena kvaliteta?	Ne 0	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1	Da 1
8. Znanstvena kvaliteta studija spomenuta u zaključku?	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Da 1	Ne 0
9. Procjena heterogenosti?	Nije primjenjivo 0	Nije primjenjivo 0	Nije primjenjivo 0	Da 1	Nije primjenjivo 0	Da 1
10. Procjena pristranosti u objavljivanju?	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Ne 0	Da 1	Da 1
11. Info, sukobu interesa?	Da 1	Da 1	Ne 0	Da 1	Da 1	Ne 0
Ukupan broj bodova	3	5	2	6	9	6

Tumač ukupnog broja bodova: 8 - 11: visoka kvaliteta, 4 - 7 srednja kvaliteta, 0 - 3 niska kvaliteta

5. RASPRAVA

Na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije tri lijeka analgetika navedena su za liječenje migrene u odraslih: ASK, paracetamol i ibuprofen. Analizom sustavnih pregleda koji su analizirali ASK, paracetamol i ibuprofen za liječenje migrene odraslih pronađeno je 12 sustavnih pregleda, od kojih je 8 analiziralo ASK, 5 paracetamol i 7 ibuprofen. Svi sustavni pregledi koji su analizirali ASK došli su do jednakog zaključka da je ASK učinkovitija od placeba u terapiji migrene u odraslih. Sustavni pregledi koji su kao aktivni komparator imali sumatriptan zaključili su da nema statistički značajne razlike u djelotvornosti ASK i sumatriptana, ali da se zbog manjeg broja nuspojava ASK može preporučiti prije triptana. Pojavnost nuspojava bila je nešto češća pri uzimanju ASK nego kod placeba, ali manja nego s triptanima (117, 118, 121).

Sustavni pregledi koji su analizirali paracetamol došli su do zaključka da je paracetamol statistički značajno učinkovitiji od placeba, osim jednog sustavnog pregleda (122) koji daje slabu preporuku za primjenu paracetamola, jer su nuspojave veće od moguće koristi u terapiji akutnog napada migrene. Nisu dostupni valjani podaci da bi se mogao izvesti zaključak o usporedbi paracetamola s drugim aktivnim komparatorima.

Svi sustavni pregledi koji su analizirali ibuprofen imaju jednaki zaključak da je ibuprofen statistički značajno učinkovitiji od placeba u terapiji migrene u odraslih, međutim, potrebno ga je primijeniti svako 4 do 6 sati kako bi se učinak održao tijekom 24 sata. Nuspojave u primjeni ibuprofena su uglavnom blage i prolazne, bez značajne razlike u pojavnosti od placeba. Usporedbe djelotvornosti ibuprofena i aktivnih komparatora možemo izvući iz dvije studije. Prva je Suthisisang 2007 koja iznosi da vrijednost NNT-a za nestanak boli nakon 2 sata za ibuprofen 400 mg iznosi 4 i usporediva je sa vrijednosti NNT za sumatriptan 50 mg, naratriptan 2,5 mg ili za kombinaciju ASK 900 mg i metoklopramida 10 mg (124). Druga studija donosi zaključak da ne postoji statistički značajna razlika u djelotvornosti ibuprofena 400 mg i rofekoksiba 25 mg u olakšanju glavobolje nakon 2 sata, olakšanju glavobolje tijekom 24 sata i korištenju dodatne terapije (123).

Uz zaključke da se učestalost nuspojava uz navedene lijekove i placebo značajno ne razlikuje, treba napomenuti da kontinuirana upotreba ASK, ibuprofena i paracetamola povećava rizik od

paradoksalnog pogoršanja glavobolje, a za aspirin i ibuprofen, i od gastroenteropatije i nefropatije (127). Uzimajući u obzir laku dostupnost, nisku cijenu i dokazanu djelotvornost, aspirin, ibuprofen i paracetamol mogu se predložiti kao učinkovita terapija u terapiji migrene u odraslih.

Metodološka kvaliteta uključenih sustavnih pregleda bila je većinom umjerena ili niska. Svega tri sustavna pregleda ocijenjena su pomoću AMSTAR ljestvice metodološke kvalitete kao visoko kvalitetni, i sva tri su Cochrane sustavni pregledi.

Uspoređujući tri Cochraneova sustavna pregleda, jedina ocijenjena kao visoko kvalitetna, dolazimo do zaključka da su ibuprofen i aspirin učinkom podjednaki u terapiji migrene u odraslih, dok je paracetamol nešto lošiji, ali ipak učinkovitiji od placeba. U Kirthi 2010 NNT za ASK 1000 mg u usporedbi s placebom je iznosio 8,1 za nestanak boli nakon 2 h, 4,9 za olakšanje glavobolje nakon 2 h i 6,6 za olakšanje glavobolje tijekom 24 h (117). U Rabbie 2013 NNT za ibuprofen 200 mg u usporedbi s placebom iznosio je 9,7 za nestanak boli u 2 sata i 6.3 i olakšanje glavobolje u 2 sata, a za ibuprofen 400 mg 7.2, 3.2 i 4.0 za nestanak boli u 2 sata, olakšanje glavobolje u 2 sata i olakšanje glavobolje tijekom 24 sata (123). Iz tih rezultata možemo uočiti laganu prednost ibuprofena 400 mg i nešto lošije rezultate ibuprofena 200 mg u odnosu na ASK 1000 mg. U Derry 2013 NNT za paracetamol 1000 mg u usporedbi s placebom iznosi 12 za nestanak boli u 2 sata, što je lošiji rezultat od prethodno navedenih lijekova, ali uzimajući u obzir nisku cijenu, laku dostupnost i široku upotrebu, paracetamol se može preporučiti kao prva linija terapije migrene u odraslih (115).

Osim manjkavosti u općenitoj procjeni metodološke kvalitete, uočene su i druge manjkavosti u uključenim sustavnim pregledima. Sustavni pregledi novijeg datuma nisu redom uključivali sve dostupne kliničke pokuse, koji su uključeni u nekim drugim sustavnim pregledima, a bez navođenja eventualnih razloga isključenja. Stoga su dokazi iz sustavnih pregleda manjkavi po pitanju uključenja pojedinih dostupnih kliničkih pokusa. Jedan sustavni pregled je u dokaze o djelovanju ibuprofena na migrenu odraslih uključio klinički pokus u kojem su randomizirani ispitanici koji su patili i od migrene i od tenzijske glavobolje; takav klinički pokus ne može dati pouzdane dokaze o djelovanju lijeka na migrenu čak i ako prikaže rezultate zasebno za bolesnike koji pate od pojedine vrste glavobolje. Uočene su i nedosljednosti u navođenju broja ispitanika

koji su sudjelovali u pojedinim kliničkim pokusima, što može negativno djelovati na procjenu veličine efekta u sustavnim pregledima. Dva uključena sustavna pregleda provela su velika udruženja iz SAD-a i Kanade, pa su unatoč tome imali navedene metodološke manjkavosti i vrlo ograničen broj uključenih kliničkih pokusa o analiziranim lijekovima za koje daju preporuke.

Osnovni lijekovi koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije su lijekovi koji se odabiru s obzirom na prevalenciju bolesti, javnozdravstveni značaj, dokaze kliničke učinkovitosti i sigurnosti, usporedbe troškova i isplativosti lijeka. Temeljem Osnovne liste lijekova SZO smatra da ti lijekovi trebaju biti dostupni u svako vrijeme u prikladnim količinama, u odgovarajućim dozama i oblicima, s osiguranom kvalitetom i cijenom koju pacijent i zajednica mogu priuštiti. Na temelju te liste izrađuju se nacionalne i institucijske liste lijekova (78). Analiza dostupnih dokaza iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti tih lijekova pokazuje da su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen i paracetamol opravdano uvršteni na tu listu.

6. ZAKLJUČAK

- Na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) nalaze se tri analgetika s indikacijom liječenja akutnog napadaja migrene: acetilsalicilna kiselina, ibuprofen i paracetamol.
- Pretragom baza podataka pronađeno je dvanaest sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti lijekova od interesa za liječenje akutnog napadaja migrene.
- Iako je kvaliteta sustavnih pregleda varirala od niske do visoke kvalitete dokaza, svi su došli do jednakog zaključka – da su acetilsalicilna kiselina, ibuprofen i paracetamol djelotvorni i sigurni u terapiji akutnog napada migrene.
- Temeljem dokaza iz sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa, uvrštenje acetilsalicilne kiseline, paracetamola i ibuprofena na SZO EML kao lijekova protiv akutnih napadaja migrene u odraslih je opravdano.

7. POPIS LITERATURE

1. IASP Taxonomy. International Association for the Study of Pain, IASP; 2012 [updated 2012/5/22]; Available from: http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain
2. Why is pain important? : University of Calgary; Available from: http://www.ucalgary.ca/pip369/mod7/tempain/impo.
3. Chronic Pain: Symptoms, Diagnosis & Treatment. NIH Medline Plus; 2011; Available from: https://medlineplus.gov/magazine/issues/spring11/articles/spring11pg5-6.html.
4. Jukić M. Uvod. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 1-4.
5. Woolf CJ. What is this thing called pain? J Clin Invest;120:3742-4.
6. Brinar V, Petravic D. Bol i bolni sindromi. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. p. 193-212.
7. Francetić I. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
8. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009;139:267-84.
9. Basic Kes V, Lazibat I, Demarin V. Neurofiziologija boli. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 8-21.
10. Fein A. Nociceptors and the perception of pain2012. 1-6 p.
11. Sapunar D, Puljak L. Neurobiologija boli. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 5-22.
12. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
13. Reddi D, Curran N, Stephens R. An introduction to pain pathways and mechanisms. Br J Hosp Med (Lond);74 Suppl 12:C188-91.
14. Majerić Kogler V, Fingler M, Butkovic D. Klasifikacija i epidemiologija boli. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 64-77.
15. Blahd W. Chronic Pain Management. WebMD; 2016 [updated 2016/4/22]; Available from: http://www.webmd.com/pain-management/guide/understanding-pain-management-chronic-pain.
16. Covington EC. Psychogenic pain-what it means, why it does not exist, and how to diagnose it. Pain Med 2000;1:287-94.

17. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, i sur. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.
18. Morlion B, Pergolizzi J, Huygen F. The burden of chronic noncancer pain. Towards a multidisciplinary team approach in chronic pain management. p. 1-7.
19. Bilusic M. Smjernice u liječenju boli i primjeni analgetika. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. p. 264-9.
20. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
21. Groninger H, Vijayan J. Pharmacologic management of pain at the end of life. Am Fam Physician;90:26-32.
22. Zwakhalen SM, Hamers JP, Abu-Saad HH, Berger MP. Pain in elderly people with severe dementia: a systematic review of behavioural pain assessment tools. BMC Geriatr 2006;6:3.
23. Jukić M. Farmakologija analgetika. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 23-63.
24. Blondell RD, Azadfard M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. Am Fam Physician;87:766-72.
25. WHO's pain relief ladder. World Health Organization; 2016; Available from: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/.
26. Berland D, Rodgers P. Rational use of opioids for management of chronic nonterminal pain. Am Fam Physician;86:252-8.
27. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol;22 Suppl 6:vi69-77.
28. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. Inflamm Res 1998;47 Suppl 2:S78-87.
29. Gaziano JM, Greenland P. When should aspirin be used for prevention of cardiovascular events? JAMA;312:2503-4.
30. Davis MP. Drug management of visceral pain: concepts from basic research. Pain Res Treat;2012:265605.

31. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138349/.
32. Linden CH, Rumack BH. Acetaminophen overdose. Emerg Med Clin North Am 1984;2:103-19.
33. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. J Med Toxicol 2008;4:2-6.
34. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, i sur. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology 2005;42:1364-72.
35. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD001547.
36. Gotzche PC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am Fam Physician 2006;73:507-8.
37. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009;57:1331-46.
38. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ;342:c7086.
39. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-9.
40. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, i sur. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. J Rheumatol 1999;26:862-9.
41. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database Syst Rev:CD003113.
42. Fields HL. The doctor's dilemma: opiate analgesics and chronic pain. Neuron;69:591-4.
43. Toombs JD, Kral LA. Methadone treatment for pain states. Am Fam Physician 2005;71:1353-8.
44. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006:CD003726.

45. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician;14:145-61.

46. Nalamachu SR. Opioid rotation in clinical practice. Adv Ther;29:849-63.

47. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD005454.

48. Morlion B, Pergolizzi J, Nicolaou A. The pharmacological management of chronic pain. Towards a multidisciplinary team approach in chronic pain management p. 38.

49. Kogan NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. Dialogues Clin Neurosci 2007;9:413-30.

50. Fingler M. Komplementarne i alternativne metode liječenja boli. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 312-5.

51. Non-pharmacological pain management therapies for adults. Truven Health Analytics; 2015; Available from: https://www.drugs.com/cg/non-pharmacological-pain-management-therapies-for-adults.html.

52. Grazio S, Nemčić T, Matijević V, Skala H. Fizikalna terapija u liječenju boli. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 287-311.

53. Chou R, Huffman LH. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. Ann Intern Med 2007;147:492-504.

54. Field T, Diego MA, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C. Massage therapy effects on depressed pregnant women. J Psychosom Obstet Gynaecol 2004;25:115-22.

55. What are complementary and alternative methods? : American Cancer Society; [updated 2013/03/31]; Available from: http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/acspc-041660-pdf.pdf.

56. Acupuncture P. Acupuncture. JAMA 1998;280:1518-24.

57. Complementary, alternative, or integrative health: What's in a name? : National Institutes of Health, NIH; 2008 [updated 2016/06].

58. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, i sur. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J Pain 2009;10:113-30.

59. Hoffman BM, Papas RK, Chatkoff DK, Kerns RD. Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain. Health Psychol 2007;26:1-9.
60. McCracken LM, Turk DC. Behavioral and cognitive-behavioral treatment for chronic pain: outcome, predictors of outcome, and treatment process. Spine (Phila Pa 1976) 2002;27:2564-73.
61. Goyal M, Singh S, Sibinga EM, i sur. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med;174:357-68.
62. Headache disorders. World Health Organization; [updated 2016/04]; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/.
63. Headache. U.S. National Library of Medicine; [updated 2016/5/1]; Available from: https://medlineplus.gov/ency/article/003024.htm.
64. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia;33:636-59.
65. Demarin V, Vukovic V, Lovrencic-Huzjan A, i sur. [Evidence based guidelines for the treatment of primary headaches]. Acta Med Croatica 2008;62:99-136.
66. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet;386:743-800.
67. Barisic N, Prpic I, Lehman I, Grdan P, Resic B. The Croatian Society of Pediatric Neurology Guidelines for diagnosis and treatment of headaches in children. Paediatr Croat 2012;56.
68. Chawla J. Migraine Headache. Medscape; [updated 2016/6/22]; Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1142556-overview.
69. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. Neurology 1994;44:S17-23.
70. Zivadinov R, Willheim K, Jurjevic A, Sepic-Grahovac D, Bucuk M, Zorzon M. Prevalence of migraine in Croatia: a population-based survey. Headache 2001;41:805-12.
71. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med 2002;137:840-9.
72. Tepper SJ. Medication overuse headache. Headache;54:203.

73. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. Lancet Neurol;9:309-17.
74. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. Headache 2008;48:1411-4.
75. Hamada J. [Pathophysiology of migraine--migraine generator]. Rinsho Shinkeigaku 2008;48:857-60.
76. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Ann Indian Acad Neurol;15:S15-22.
77. Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The pathophysiology of migraine. Neurologist 2001;7:279-86.
78. Essential medicines and health products. World Health Organization, WHO; Available from: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/.
79. WHO Model Lists of Essential Medicines. World Health Organization, WHO; Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
80. The Selection and Use of Essential Medicines. World Health Organization, WHO; Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/.
81. Purgato M, Barbui C. What is the WHO essential medicines list? Epidemiol Psychiatr Sci;21:343-5.
82. Jelicic Kadic A, Zanic M, Skaricic N, Marusic A. Using the WHO essential medicines list to assess the appropriateness of insurance coverage decisions: a case study of the Croatian national medicine reimbursement list. PLoS One 2014;9.
83. Mahmic-Kaknjo M, Marusic A. Analysis of evidence supporting the Federation of Bosnia and Herzegovina reimbursement medicines lists: role of the WHO Essential Medicines List, Cochrane systematic reviews and technology assessment reports. European Journal of Clinical Pharmacology 2015;71:825-33.
84. Coelho HL, Rey LC, Medeiros MS, Barbosa RA, Cruz Fonseca SG, Costa PQ. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). J Pediatr (Rio J);89:171-8.
85. Mustafa AA, Kowalski SR. A comparative analysis of the Libyan national essential medicines list and the WHO model list of essential medicines. Libyan J Med;5.
86. Kishore SP, Herbstman BJ. Adding a medicine to the WHO model list of essential medicines. Clin Pharmacol Ther 2009;85:237-9.

87. WHO Expert Committees. World Health Organization, WHO; Available from: http://www.who.int/selection_medicines/committees/en/.

88. Kovačić L. Organizacija i upravljanje u zdravstvenoj zaštiti. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. 1 p.

89. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. BMJ 1996;313:570-1.

90. Ritter JM. Drug regulation & therapeutic efficacy. Br J Clin Pharmacol 2008;65:801-2.

91. Gartlehner G, Hansen RA, Nissman D, Lohr KN, Carey TS. 2006.

92. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. BMJ 1998;317:1309-12.

93. Marusic M. Uvod u znanstveni rad. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.

94. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.

95. West S, King V, Carey TS, i sur. Systems to rate the strength of scientific evidence. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2002:1-11.

96. Akobeng AK. Understanding randomised controlled trials. Arch Dis Child 2005;90:840-4.

97. What is GRADE? : BMJ Clinical Evidence; [updated 2012/10/22]; Available from: http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665072.html.

98. Grading the Strength of a Body of Evidence When Assessing Health Care Interventions – AHRQ and the Effective Health Care Program: An Update.

99. Owens DK, Lohr KN, Atkins D. Grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions. Agency for Healthcare Research and Quality; 2009/07:[Available from: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm?infotype=rr&ProcessID=60.

100. Levels of Evidence. Essential Evidence Plus; Available from: https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=sort.

101. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, i sur. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician 2004;69:548-56.

102. Grade Definitions. U.S. Preventive Services Task Force; [updated 2016/06]; Available from: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/grade-definitions.
103. Dickersin K, Manheimer E, Wieland S, Robinson KA, Lefebvre C, McDonald S. Development of the Cochrane Collaboration's CENTRAL Register of controlled clinical trials. Eval Health Prof 2002;25:38-64.
104. About the Cochrane Library. Cochrane Library; Available from: http://www.cochranelibrary.com/about/about-the-cochrane-library.html.
105. Learn About Clinical Studies. ClinicalTrials.gov; [updated 2015/12]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand.
106. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. J R Soc Med 2003;96:118-21.
107. Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. Indian J Sex Transm Dis;31:47-50.
108. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration.
109. Guyatt G, Jaeschke R, Prasad K, Cook DJ. Summarizing the evidence. A manual for evidence-based clinical practice.
110. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration.
111. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, i sur. Interpreting results and drawing conclusions. In: J.P.T. H, S. G, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration.
112. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification index with defined daily dosages (DDDs). Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2005; Available from: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf.
113. Sharif MO, Janjua-Sharif FN, Ali H, Ahmed F. Systematic reviews explained: AMSTAR-how to tell the good from the bad and the ugly. Oral Health Dent Manag;12:9-16.

114. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, i sur. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.
115. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev:CD008040.
116. Haag G, Diener HC, May A, i sur. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migrane und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft fur Neurologie (DGN), the Osterreichische Kopfschmerzgesellschaft (OKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG). J Headache Pain;12:201-17.
117. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev:CD008041.
118. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. J Neurol 2007;254:705-12.
119. Manzano S, Doyon-Trottier E, Bailey B. Myth: Ibuprofen is superior to acetaminophen for the treatment of benign headaches in children and adults. CJEM;12:220-2.
120. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache;55:3-20.
121. Mett A, Tfelt-Hansen P. Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. Curr Opin Neurol 2008;21:331-7.
122. Orr SL, Aube M, Becker WJ, i sur. Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. Cephalalgia;35:271-84.
123. Rabbie R, Derry S, Moore RA. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev:CD008039.
124. Suthisisang C, Poolsup N, Kittikulsuth W, Pudchakan P, Wiwatpanich P. Efficacy of low-dose ibuprofen in acute migraine treatment: systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother 2007;41:1782-91.

125. Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. Over-the-counter drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. Pharmacotherapy 2003;23:494-505.
126. Chabriat H, Danchot J, Hugues FC, Joire JE. Combined aspirin and metoclopramide in the acute treatment of migraine attacks: A review. Headache Quarterly 1997;8:118-21.
127. Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. Neuropsychiatr Dis Treat;9:709-20.

8. SAŽETAK

Uvod: Migrene su najčešća vrsta glavobolje s većom pojavnošću u žena (18%) nego muškaraca (6%), od čega je gotovo polovica nedijagnosticirana ili krivo liječena. Terapija migrene dijeli se na akutnu i preventivnu, međutim, najčešće su potrebne obje vrste terapije. Na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) nalaze se tri analgetika s indikacijom liječenja akutnog napadaja migrene: acetilsalicilna kiselina (ASK), ibuprofen i paracetamol.

Cilj istraživanja: Procijeniti djelotvornost i sigurnost analgetka za migrenu kod odraslih koji se nalaze na Osnovnoj listi lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO EML) temeljem dokaza iz sustavnih pregleda randomiziranih kontroliranih pokusa.

Metode: Pretražene su četiri bibliografske baze podataka Embase, MEDLINE, CDSR i DARE do datuma 16. veljače 2016. Uključeni su sustavni pregledi koji su proučavali djelotvornost i sigurnost ASK, ibuprofena i/ili paracetamola u usporedbi s placebom i/ili aktivnim komparatorom u terapiji migrene u odraslih. Dva autora su neovisno izvršila probir i izvadila podatke iz uključenih sustavnih pregleda**.** Kvaliteta sustavnih pregleda procijenjena je ljestvicom AMSTAR za procjenu kvalitete sustavnih pregleda.

Rezultati: Uključeno je 12 sustavnih pregleda koji su proučavali djelotvornost i sigurnost ASK, paracetamola i ibuprofena za odrasle osobe s migrenom. Osam sustavnih pregleda koji su analizirali ASK došli su do jednakog zaključka da je ASK učinkovitija od placeba u terapiji migrene u odraslih. Sustavni pregledi koji su kao aktivni komparator imali sumatriptan zaključili su da nema statistički značajne razlike u djelotvornosti ASK i sumatriptana, ali da se zbog manjeg broja nuspojava ASK može preporučiti prije triptana. Pet sustavnih pregleda koji su analizirali paracetamol došli su do zaključka da je paracetamol značajno učinkovitiji od placeba, osim jednog sustavnog pregleda koji daje slabu preporuku za primjenu paracetamola, jer su nuspojave veće od moguće koristi u terapiji akutnog napada migrene. Sedam sustavnih pregleda koji su analizirali ibuprofen imaju jednaki zaključak da je ibuprofen značajno učinkovitiji od placeba u terapiji migrene u odraslih. Sustavni pregledi koji su obuhvaćali i aktivne komparatore zaključili su da je ibuprofen podjednako učinkovit kao rofekoksib, kombinacija ASK i

metoklopramida i niske doze sumatriptana i naratriptana. Nuspojave u primjeni ibuprofena su uglavnom blage i prolazne, bez značajne razlike u pojavnosti od placeba.

Zaključak: Analiza dostupnih dokaza iz sustavnih pregleda o djelotvornosti i sigurnosti ASK, ibuprofena i paracetamola pokazuje da su ti lijekovi opravdano uvršteni na SZO EML kao lijekovi za migrenu odraslih.

9. SUMMARY

Background: Migraines are one of the most common types of headache with higher prevalence in women (18%) than in men (6%), almost half of whom are undiagnosed or undertreated. Treatment of migraine can be acute or preventive, but it often involves both types of therapy. There are three analgesics indicated as antimigraine medicines for acute attacks in adults on the World Health Organization Essential Medicines List (WHO EML): acetylsalicylic acid (ASA), ibuprofen and paracetamol.

Objective: To evaluate efficacy and safety of analgesics indicated for migraine in adults on the World Health Organization Essential Medicines List (WHO EML), based on available evidence from systematic reviews (SRs) of randomized controlled trials.

Methods: Four databases were searched: Embase, MEDLINE, CDSR and DARE up to 16. February 2016. Systematic reviews which searched for efficacy and safety of ASA, ibuprofen and/or paracetamol compared to placebo and/or active comparator for treatment of migraine in adults were included. Two review authors independently screened studies for inclusion and extracted data from the included SRs. The methodological quality of SRs was assessed using the AMSTAR tool.

Results: Twelve systematic reviews assessing the efficacy and safety of ASA, paracetamol and ibuprofen for adults suffering from migraines were included. Eight systematic reviews that analyze ASA came to the same conclusion that ASA was more effective than placebo in the treatment for migraine in adults. Systematic reviews in which sumatriptan was the active comparator concluded that there was no statistically significant difference in the effectiveness of ASA and sumatriptan, but that, due to a fewer number of side effects, ASA may be recommended before a triptan. Five systematic reviews that analyzed paracetamol concluded that paracetamol is significantly more effective than placebo, except for one systematic review that gives a weak recommendation for using paracetamol, because the risk of side effects is higher than the possible benefit in the treatment of acute migraine attack. Seven systematic reviews that analyzed ibuprofen have the same conclusion that ibuprofen is significantly more effective than placebo in migraine treatment in adults. Systematic reviews that also included active comparators concluded that ibuprofen is as effective as rofecoxib, a combination of ASA and metoclopramide and low

doses of sumatriptan and naratriptan. Side effects of ibuprofen were mainly mild and transient, not significantly different from that of placebo.

Conclusion: The analysis of the available evidence from systematic reviews of the efficacy and safety of ASA, ibuprofen and paracetamol shows that these medicines are justifiably included in the WHO EML as treatments for migraine in adults.

10. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije:

Ime i prezime: Anamarija Vučko

Adresa stanovanja: Hercegovačka 58, 21312 Podstrana, Hrvatska

Broj telefona: 098658335

Elektronička pošta: anamarija.av@gmail.com

Datum rođenja: 1. studenog 1991.

Državljanstvo: hrvatsko

Obrazovanje i osposobljavanje:

2010. – 2016. studij Farmacije, Kemijsko-tehnološki i Medicinski fakultet

2006. – 2010. IV. opća gimnazija "Marko Marulić", Split

1998. – 2006. osnovna škola Strožanac, Podstrana

Radno iskustvo:

03.2016. – 09.2016. Stručno osposobljavanje