

Prevenција i liječenje postpunkcijske glavobolje peroralnom primjenom teofilina

Čaljkušić, Krešimir

Scientific master's theses / Magistarski rad

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:415943>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-31**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**



Krešimir Čaljkušić

**PREVENCIJA I LIJEČENJE
POSTPUNKCIJSKE GLAVOBOLJE
PERORALNOM PRIMJENOM TEOFILINA**

MAGISTARSKI RAD

**SPLIT
2013.**

Rad je izrađen u Klinici za neurologiju KBC Split

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Ivo Lušić, dr. med.

Predstojnik Klinike za neurologiju KBC Split

Zahvaljujem na pomoći:

Mom dragom kolegi i prijatelju dr. sc. Gordanu Džamonja, dr.med koji me je svojim vrijednim savjetima hrabrio i poticao na izradu rada.

Kolegama

Doc.dr.sc.Meri Matijaca

Dr.sc.Ivici Bilić,dr.med

Ani Repić-Buličić,dr.med

Marinu Marčiću,dr.med

Ani Ćurković Katić,dr.med

Arijani Badrov-Pavić,dr.med

Te svim drugim kolegama i djelatnicima Klinike za neurologiju koji su mi dali podršku i na bilo koji način dali doprinos u završetku rada

Zahvaljujem dobroj i dragoj gđi.Vesni Čapkun, dipl.ing, zbog pomoći i poticajima za buduću suradnju

Zahvaljujem članovima Povjerenstva za ocjenu magisterija:

prof.dr.sc.Marini Titlić

prof.dr.sc.Mladenu Boban

dr.sc.Petru Filipović Grčić

a posebno mentoru i voditelju ovog rada

prof. dr. sc. Ivi Lušić

Veliku zahvalnost upućujem mojoj obitelji, a najviše svojoj supruzi Ani i našoj Marijeti na strpljenju i ljubavi.

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	1
1.1.	Lumbalna punkcija.....	1
1.1.1.	Fiziologija cerebrospinalnog likvora.....	1
1.1.2.	Definicija i način izvođenja lumbalne punkcije te indikacije za lumbalnu punkciju.....	3
1.1.3.	Kontraindikacije za lumbalnu punkciju.....	5
1.1.4.	Komplikacije lumbalne punkcije.....	6
1.2.	Postpunkcijska glavobolja (PPG).....	7
1.2.1.	Dijagnostički kriteriji za PPG.....	7
1.2.2.	Manifestacije, trajanje i epidemiologija.....	7
1.2.3.	Diferencijalna dijagnoza.....	7
1.2.4.	Incidencija.....	8
1.2.5.	Hipoteze o nastanku PPG-a.....	8
1.2.6.	Čimbenici koji utječu na učestalost PPG.....	9
1.2.7.	Liječenje PPG-a.....	13
1.2.7.1.	Uobičajeno konzervativno liječenje.....	13
1.2.7.2.	Agresivnije farmakološko liječenje.....	13
1.2.7.3.	Konvencionalni invazivni postupci.....	14
1.2.7.4.	Agresivni invazivni postupci.....	14
2.	Cilj i hipoteze istraživanja.....	15
3.	Metode i materijali.....	16
3.1.	Ispitanici.....	16
3.2.	Postupci.....	17
3.3.	Statistički postupci.....	18
4.	Rezultati.....	19
5.	Rasprava.....	33
6.	Zaključak.....	38
7.	Sažetak.....	39
8.	Summary.....	41
9.	Literatura.....	43
10.	Životopis.....	48

KRATICE:

CSL-cerebrospinalni likvor

LP-lumbalna punkcija

CT-kompjutorizirana tomografija

MRI-magnetska rezonanca

INR-international normalized ratio

PPG-postpunkcijska glavobolja

BMI-body mass index; indeks tjelesne mase

EP- Epiduralna „zakrpa“ s krvlju - „epidural patch“

ACTH-adrenokortikotropni hormon

IHS-international headache society

VAS-vizualno-analogna skala

ONI-overall nausea index

SD-standardna devijacija

PDPH-postdural puncture headache

1. UVOD

1.1. LUMBALNA PUNKCIJA

1.1.1. Fiziologija cerebrospinalnog likvora (CSL-a):

Cerebrospinalni likvor je bistra, bezbojna tekućina koja ispunjava moždane komore, središnji kanal kralježnične moždine te moždani i moždinski subarahnoidni prostor. U odraslih osoba u kraniospinalnom prostoru nalazi se 100-150ml likvora. Volumen likvora u moždanim komorama iznosi oko 25ml, izvan komora oko 95ml, a spinalni subarahnoidni prostor sadržava oko 30ml likvora. Općenito je prihvaćena hipoteza da veći dio volumena likvora nastaje sekrecijom iz koroidnog spleta moždanih komora (70%), a manji se dio stvara preko ependima (30%)(1). Stvoreni likvor teče kroz moždane komore, zatim interventrikulskim otvorom prolazi iz lateralnih otvora u treću moždanu komoru, prolazi mezencefaličkim (Silvijevim) akveduktom u četvrtu komoru te kroz njezine otvore – postranične (Lusche) i srednji (Magendi), dopijeva u cisternu magnu. Odatle dio likvora prelazi u bazalne cisterne i subarahnoidni prostor moždanih polutki, a dio u moždinski subarahnoidni prostor, da bi se na kraju najveći dio likvora preko arahnoidnih resica apsorbirao u venske sinuse dure (1). Dokazano je da se likvor stvara brzinom od 0,35ml/min, tj. oko 500 ml na dan. Likvor se neprekidno stvara i neprekidno apsorbira. Uočeno je i naizmjenično pomicanje likvora naprijed-natrag duž cijelog likvorskog sustava, a takvi su pomaci likvora vremenski usklađeni sa srčanim kontrakcijama i uvjetovani su prolaskom krvi kroz mozak. Zbog ekspanzije mozga, tijekom sistole likvor se pomiče iz kranijaskog u spinalni prostor, a tijekom diastole smjer pomicanja likvora je obrnut. U zdrave odrasle osobe volumen mozga iznosi oko 1400 ml, intrakranijaski volumen krvi oko 75 ml, a volumen likvora u kraniju i kralježničnom subarahnoidnom prostoru je oko 150 ml. Prema klasičnoj Monroe-Kellieovoj hipotezi, povećanje jednog od ta tri volumena uzrokovat će povećanje likvorskog tlaka, ako se ostala dva volumena proporcionalno ne smanje. Smatra se da intrakranijaski tlak likvora pri uspravljanju pada zbog razlika u anatomskej strukturi i biofizičkim svojstvima između kranijaskog i spinalnog dijela likvorskog prostora, i to bez većih promjena u volumenu krvi i likvora (2). Kao posljedica „uzgona” likvora, težina je mozga i intrakranijaskih struktura znatno smanjena. U skladu s tim, tlakovi i tenzije (sile vlaka) struktura središnjeg živčanog sustava svedene su na minimum. Ukoliko je osoba u uspravnom položaju, tlak likvora je negativan (oko -10 mmHg), a u horizontalnom položaju tlak raste na

oko 7-15 mmHg. Intrakranijski tlak tijekom dnevnih aktivnosti povremeno kratkotrajno značajno poraste, primjerice pri nakašljavanju, kihanju, naprežanju ili pritisku na abdomen. Prethodno opisana stanja uzrokuju porast intratorakalnog i/ili intraabdominalnog tlaka, a time i porast tlaka na vene u prsištu i trbušnoj šupljini. To posljedično uzrokuje povećanje središnjeg venskog tlaka, što se prenosi jugularnim i epiduralnim venskim sustavom (te vene nemaju zaliske) i odražava na likvorski tlak. Intrakranijski tlak može biti potpuno normalan i u slučaju prisutnosti vrlo velike ekspanzivne mase u intrakranijskom prostoru (tumor, edem), što upućuje na to da postoje učinkoviti kompenzacijski mehanizmi. Mogući kompenzacijski mehanizmi intrakranijskog prostora su:

- a) povećana apsorpcija likvora iz kranija te pomicanje volumena likvora iz kranijskog u kralježnični subarahnoidni prostor,
- b) promjene intrakranijskog volumena krvi (vazokonstrikcija, vazodilatacija),
- c) elastičnost spinalne dure,
- d) plastičnost moždanog tkiva.

Tek pri „slomu” opisanih kompenzacijskih mehanizama intrakranijski tlak raste.

Intrakranijski volumen krvi iznosi oko 75 ml, a kroz mozak zdrave odrasle osobe svake minute protječe oko 750 ml krvi. Intrakranijski volumen krvi može se brzo mijenjati kao odgovor na promjene intrakranijskog tlaka, što ovisi o složenim mehanizmima koji reguliraju protok krvi kroz mozak. Promjene centralnog venskog tlaka snažnije se odražavaju na intrakranijski tlak jer zbog nepostojanja venskih zalistaka postoji neposredna veza između cerebralnih vena, sinusa dure i velikih vena vrata (3).

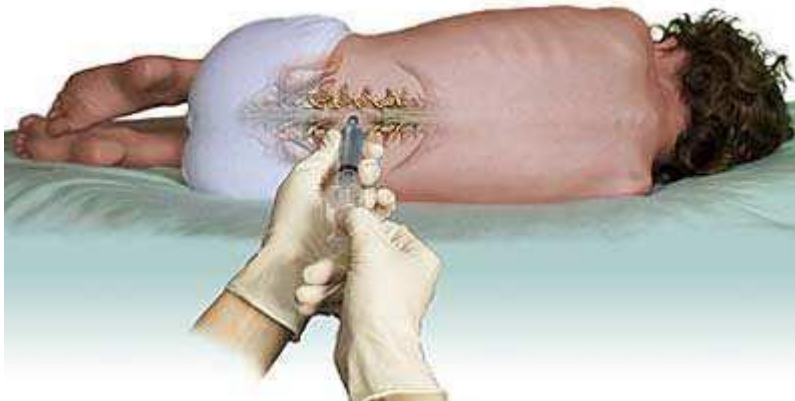
1.1.2. Definicija i način izvođenja lumbalne punkcije te indikacije za lumbalnu punkciju:

Lumbalna punkcija (LP) je uobičajeni postupak u neurologiji koji služi u dijagnostičke i terapijske svrhe. Dijagnostička se lumbalna punkcija rabi za uzimanje uzorka cerebrospinalnog likvora (CSL-a) poradi citološke, biokemijske i/ili imunocitokemijske analize pri sumnji na upalne i demijelinizacijske bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava (4,5,6). Nadalje, u dijagnostici sve brojnijih degenerativnih bolesti središnjeg i perifernog živčanog sustava neizostavna je analiza likvora (7). Naposljetku, LP je standardni dijagnostički postupak pri sumnji na virusne ili bakterijske bolesti središnjeg živčanog sustava, a rabi se i radi potvrđivanja sumnje na subarahnoidno krvarenje kod dvojbenih rezultata kompjutorizirane tomografije (CT-a) mozga (8,9,10). Pri izvođenju mijelografije, koja je još razmjerno česti postupak u prijeoperacijskoj obradi bolesti kralježnice, lumbalna je punkcija dio samog postupka.

U terapijskom smislu, lumbalna je punkcija (uz subokcipitalnu) jedini način za primjenu lijekova u intratekalni ili subduralni prostor, primjerice za davanje kemoterapeutika pri liječenju leptomeningealnih presadnica metastatskih tumora ili primjene anestetika pri izvođenju operacija u tzv. spinalnoj anesteziji (11,12). Nadalje, pri invazivnom mjerenju tlaka CSL-a izvodi se i lumbalna punkcija, a pri sumnji na normotenzivni hidrocefalus, prije neurokirurške ugradnje drenažnog ventrikulo-peritonealnog ili ventrikulo-atrijskog sustava, uobičajeno se izvodi lumbalna punkcija zbog evakuacije likvora, nakon čega se prati eventualna regresija kliničkih simptoma, čime se dobiva potvrda opravdanosti neurokirurškog zahvata (13,14).

Lumbalna punkcija se obavlja u sjedećem ili ležećem položaju bolesnika i to tako da se nakon prethodne aseptičke pripreme mjesta predviđene lumbalne punkcije punkcijska igla s vodilicom (mandrenom) uvodi između trećeg i četvrtog ili četvrtog i petog slabinskog kralješka, tj. ispod medularnog konusa, odnosno ispod mjesta gdje završava kralježnična moždina (obično na donjoj granici prvog ili drugog slabinskog kralješka). Naime, dura i arahnoida nastavljaju se sve do drugog sakralnog kralješka te formiraju lumbalnu vreću u kojoj se nalaze korijenovi kaude ekvine i CSL. Punkcijsko mjesto između trećeg i četvrtog slabinskog kralješka je na zamišljenoj crti koja povezuje gornje rubove ilijačnih grebena (tzv. Jacobyjeva horizontala). Kako kralježnična moždina u djece završava nešto niže nego u odraslih, lumbalna se punkcija uglavnom obavlja između četvrtog i petog slabinskog

kralješka. Iznimno je važno bolesniku objasniti potrebu za maksimalno mogućim pregibanjem prema naprijed kako bi se trnasti nastavci susjednih kralježaka razmaknuli. To se postiže postavljanjem bolesnika u supinirani bočni položaj (lijevi ili desni), savijajući vrat tako da ako je moguće brada dodiruje prsa, nogu flektiranih u kukovima i koljenima te maksimalno približenih trbuhu tako da se brada i koljena gotovo dodiruju. Pod glavu se postavlja jastuk kako bi mjesto punkcije bilo na nižem mjestu od moždanih komora. Ako se punkcija izvodi u sjedećem položaju, bolesnika se posjeda na rub kreveta što bliže liječniku, maksimalno flektirane glave prema prsnom košu. Nakon što se osjeti karakteristično „probijanje” dure i ulazak u subarahnoidni prostor mandren igle se može izvući, no vrlo polako kako se ne bi zajedno s likvorom „usisao” i korijen spinalnog živca uzrokujući radikularnu bol. Iradijacija boli duž ishijadičnog živca obično znači da je insercija igle učinjena previše postranično, te je liniju insercije preporučljivo ispraviti. Položaj igle obvezno se ispravlja s mandrenom unutar punkcijske igle, a bolesnik se ne smije pomicati. Iako je „suha punkcija”, tj. izostanak istjecanja likvora unatoč naizgled pravilnom položaju punkcijske igle pokatkad posljedica obliteracije subarahnoidnog prostora kompresivnim promjenama ili adhezivnim arahnoiditisom, ipak se to češće događa zbog nepravilnog mjesta postavka igle za lumbalnu punkciju (14).



Slika 1. Izvođenje lumbalne punkcije

1.1.3. Kontraindikacije za lumbalnu punkciju

- **Povišen intrakranijski tlak**, pogotovo ako postoji sumnja na ekspanzivni proces u stražnjoj lubanjskoj jami, kada bi nagla evakuacija likvora iz spinalnog kanala mogla izazvati uklještenje (hernijaciju) moždanog debla i cerebelarnih tonzila kroz foramen magnum. Mogući smrtni ishod može imati i punkcija pri hernijaciji medijalnog dijela sljepoočnog režnja kroz tentorij malog mozga i posljedične kompresije moždanog debla. Porast intrakranijskog tlaka uglavnom se očituje jakim glavoboljom i edemom papile vidnog živca („zastojna papila”). Stoga je svim bolesnicima prije lumbalne punkcije nužno pregledati očnu pozadinu, a u slučaju edema papile vidnog živca učiniti i neuroradiološku obradu (CT ili MRI) mozga. Rizik hernijacije najveći je kod intrakranijskih tumora, a nešto je manji kod subarahnoidalnog krvarenja, komunicirajućeg hidrocefalusa i pseudotumora mozga, dakle stanja u kojih su opetovane lumbalne punkcije ujedno terapijska mjera. U bolesnika sa sumnjom na gnojni meningitis postoji opasnost od povećanja intrakranijskog tlaka i posljedične hernijacije, no rizik punkcije je svakako opravdan s obzirom na potrebu za žurnom potvrdom dijagnoze i uvođenjem antibiotske terapije. Isto tako, ako se neuroradiološkom dijagnostikom i dijagnosticira ekspanzivni proces s pomakom moždanog tkiva subfalksno ili kroz foramen magnum, a lumbalna je punkcija nužna za dijagnostiku, ona se može obaviti uz osobiti oprez, tj. uz nadzor intrakranijskog tlaka, primjenu antiedemskih sredstava te obveznu neuroradiološku kontrolu nakon punkcije kako bi se na vrijeme zamijetila progresija i indicirao hitan neurokirurški zahvat (14).
- **Značajna trombocitopenija** ($<50\ 000/\text{mm}^3$), **oštećena funkcija trombocita** (uremija, alkoholizam) te **poremećaji koagulacije**, uključujući i antikoagulacijsku terapiju. Vrijednosti INR-a veće od 1,7 su relativna su kontraindikacija jer mogu biti uzrok komplikacija u smislu spinalnog subarahnoidnog, epiduralnog ili subduralnog krvarenja (14).
- **Lokalne infekcije** u području planirane lumbalne punkcije (celulitis, furunkul, apsces, erizipel) zbog opasnosti širenja infekcije u spinalni kanal, tj. subarahnoidni prostor.
- **Izražene prirodene ili stečene deformacije kralježnice** u slabinskom, čak i prsnom segmentu mogu znatno otežati, pa i onemogućiti izvođenje lumbalne punkcije (15).

1.1.4. Komplikacije lumbalne punkcije

- **Postpunkcijska glavobolja** praćena mučninom i osjećajem nestabilnosti.
- **Razvoj spinalnog epiduralnog, subduralnog ili subarahnoidnog hematoma** koji nastaju ozljedom epiduralnog venskog pleksusa, subduralnih vena ili laceracijom radikularnih žila. Te komplikacije mogu proći neopaženo, no može se javiti na lokalna bol, znakovi spinalnog nadražaja, a rijetko i mlohava parapareza uz poremećaje kontrole sfinktera, kada je nužna i neurokirurška evakuacija hematoma (16).
- **Gnojni meningitis** pri nesterilnoj punkciji ili **sterilni meningitis** kao posljedica unošenja pudera s rukavica (ili drugih kemijskih čestica) u subduralni ili subarahnoidni prostor. I kod nekomplikirane lumbalne punkcije nerijetko se pojave prolazni meningealni znakovi, često s blažom mononuklearnom pleocitozom u uzorku likvora (14).

1.2. POSTPUNKCIJSKA GLAVOBOLJA (PPG)

To je razmjerno česta popratna pojava lumbalne punkcije te je uvrštena u Međunarodnu klasifikaciju glavobolja pod točkom 7.2.1 (17).

1.2.1. Dijagnostički kriteriji za PPG

A. Glavobolja koja se pojačava unutar 15 minuta od uspravljanja ili posjedanja i umanjuje se 15 minuta nakon polijeganja, uz najmanje još jedan od dopunskih kriterija:

1. zakočenost vrata,
2. šum u ušima,
3. oslabljen sluh,
4. preosjetljivost na svjetlost,
5. mučnina.

B. Učinjena lumbalna punkcija.

C. Pojava glavobolje unutar 5 dana od lumbalne punkcije.

D. Glavobolja prestaje spontano unutar tjedan dana od punkcije, ili unutar 48 sati od uspješno obavljenog zahvata (zlatni standard je epiduralna „zakrpa“).

1.2.2. Manifestacije, trajanje i epidemiologija

PPG uobičajeno se pojavljuje unutar 24-48 sati nakon lumbalne punkcije. U više od 70% bolesnika počinje unutar pet dana, no može se pojaviti i nakon 12 dana (18). Ponekad simptomi spontano prolaze: tzv. konzervativnim pristupom 50% glavobolja prolazi unutar 4 dana, 75% unutar sedam dana, a 85% unutar šest tjedana (18,19). Najdulje opisano trajanje PPG iznosi 19 tjedana (20). Duže trajanje PPG-a može upućivati i na prisutnost tzv. fistularne glavobolje, tj. pojave trajnog „curenja“ CSL-a kroz perforiranu duru (21). Tada glavobolja može trajati i iznimno dugo te je dijagnostički izazov. Opisan je primjer pacijenta u kojeg je PPG trajala pet godina (22).

1.2.3. Diferencijalna dijagnoza

Pulsirajuća glavobolja, praćena mučninom, preosjetljivošću na svjetlost i zvuk može biti problem u diferencijalnoj dijagnozi prema migrenskoj ataci. Gubitak sluha i tinitus nisu rijetka pojava, a razmjerno rijedak popratni simptom PPG-a mogu biti dvoslike, ponekad i 10-ak dana nakon lumbalne punkcije (23). Kada glavobolja nije ortostatska, ako uz glavobolju postoji i pareza kranijalnih živaca, zakočenost vrata i povišena temperatura, potrebno je u

diferencijalnoj dijagnozi razmisliti o drugim mogućim, mnogo ozbiljnijim, uzrocima glavobolje, poput tromboze venskih sinusa, moždanog krvarenja, meningitisa ili preeklampsiji, ako je riječ o pojavi u trudnoći (19,24). Nadalje, svako oštećenje dure, jatrogeno ili spontano, može uzrokovati ortostatsku glavobolju, koja je prema opisu gotovo identična PPG-u. Spontana se oštećenja mogu pojaviti i kao posljedica različitih bolesti vezivnog tkiva, poput Marfanova sindroma, neurofibromatoze, Ehlers-Danlosova sindroma itd. (25).

1.2.4. Incidencija

Incidencija PPG kreće se od 30% do 50% kod dijagnostičkih ili terapijskih lumbalnih punkcija, a samo do 5% prati epiduralnu anesteziju. Međutim, kod „incidentnih” duralnih punkcija tijekom provođenja epiduralne anestezije učestalost PPG-a raste i do 80% (26). Tijekom lumbalne punkcije uobičajeno se za dijagnostičke svrhe uzimaju 3-4 epruvete s oko 3 ml likvora, dakle ukupno oko 12 ml likvora. Smatra se da se PPG pojavljuje nakon „gubitka” od približno 10% od ukupne količine CSL-a, što je uglavnom posljedica naknadnog „curenja” likvora u epiduralni prostor kroz perforaciju dure i arahnoideje prouzročenu samim postupkom punkcije, kada gubitak likvora vjerojatno premašuje brzinu njegova stvaranja (27).

1.2.5. Hipoteze o nastanku PPG-a

Postoje najmanje dvije hipoteze o patofiziologiji PPG. Prva se temelji na tzv. refleksnoj vazodilataciji meningealnih krvnih žila kao posljedici sniženog tlaka CSL-a. Naime, gubitak likvora rezultira smanjenjem njegova tlaka – što nije istovremeno praćeno i smanjenjem intravenskog tlaka. Nastala razlika tlakova kroz tanku i elastičnu stijenku intrakranijskih vena postupno izaziva venodilataciju (28).

Druga hipoteza povezuje PPG s istezanjem bolno osjetljivih intrakranijskih struktura pri uspravnom položaju tijela. Naime, istezanje gornjih spinalnih korijenova (C1, C2, C3) uzrokuje bol u vratu i ramenima, trakcija petog moždanog živca (n. trigeminusa) uzrok je čeone glavobolje, a zatiljna glavobolja uzrokovana je istezanjem devetog (n. glosofaringeusa) i desetog (n. vagusa) moždanog živca. Istim mehanizmom, preko aferentnih dijelova kranijalnih živaca i njihovim lukovima u moždanom deblu nastaje i razmjerno česta popratna mučnina (27).

1.2.6. Čimbenici koji utječu na učestalost PPG:

Načelno se čimbenici rizika za PPG mogu podijeliti na „nepromjenjive” i „promjenjive”(19,29).

Od „nepromjenjivih” čimbenika, odnosno onih na koje ne možemo utjecati najčešći su slijedeći :

- **Životna dob:** incidencija PPG-a najveća je u dobi između 18 i 30 godina, a razmjerno je niska u djece mlađe od 13 godina te u osoba starijih od 60 godina. Moguće je da dobna razlika ima veze sa novijom spoznajom da je „popustljivost” (engl. compliance) kaudalnog, tj. spinalnog dijela duralnog prostora izrazito ovisna o životnoj dobi, što je možda i temelj za drugačije razumijevanje patofiziologije PPG (28).
- **Ženski spol:** žene imaju dvaput veću učestalost PPG-a od muškaraca, a učestalost je vrlo velika u trudnica (19).
- **Niski BMI:** premda BMI nije osobito važan čimbenik, njegov se mogući utjecaj tumači time što viši intraabdominalni tlak u pretilih osoba može poput „pojasa“ utjecati na brže zatvaranje duralnog oštećenja (21,26).
- **Poznata dosadašnja glavobolja ili prijašnji PPG:** dokazano je da osobe koje pate od migrene ili neke druge kronične glavobolje imaju veću učestalost PPG-a. Osobe koje su već prije imale postpunkcijsku glavobolju imaju gotovo trostruko veću mogućnost za nastup PPG-a u odnosu prema drugim pacijentima (30).

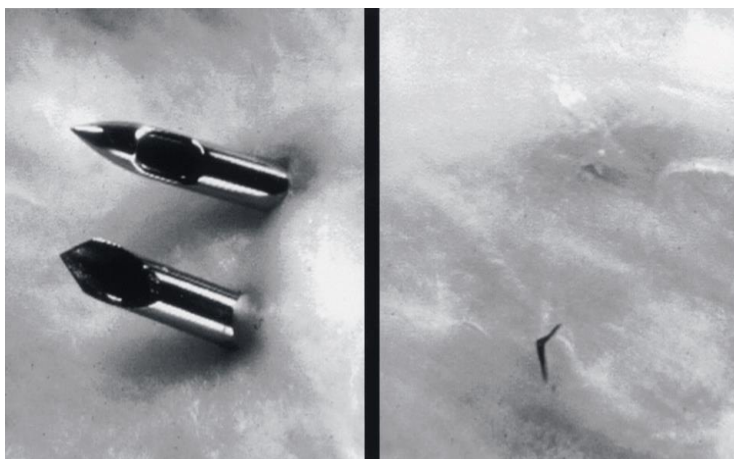
U novije se vrijeme niska koncentracija supstancije P u likvoru (neuropeptida povezanog s neurogenom upalom) dovodi u vezu s češćom pojavom PPG-a , i to vjerojatno zbog izraženije ekspresije neurokinin 1 receptora u osoba s nižom koncentracijom supstancije P. Na taj bi način stvari koje utječu na supstanciju P (prazosin, kaptopril, spantid, kapsaicin) imale utjecaj na prevenciju PPG-a (31).

Čimbenici na koje se može u određenoj mjeri utjecati povezuju se s rjeđom pojavnošću PPG-a

- 1. Kalibar i tip igle kojom se obavlja lumbalna punkcija:** to je možda najvažniji „promjenjivi” čimbenik. Naime, što je promjer igle manji, manja je učestalost PPG-a. Najčešće korištene igle za punkciju su Tuohy, Sprotte, Quincke, Whitacre i Atraucan (32). Za dijagnostičku se punkciju uglavnom rabe tzv. Quincke igle širine 20-22 G. Naime, ta širina igle pokazala se kao „optimalna” jer bi korištenje „tanjih” igala rezultiralo predugim istjecanjem likvora. Također, premda je u nekoliko kliničkih studija potvrđeno da korištenje „atraumatskih” igala (npr. Sprotte) smanjuje učestalost postpunkcijske glavobolje, u kliničkoj se uporabi za dijagnostičku lumbalnu punkciju gotovo uvijek rabe Quinckeove igle zbog niza praktičnih prednosti (19,26,32,33).



Slika 2. Najčešće korišteni tipovi igala za lumbalnu punkciju

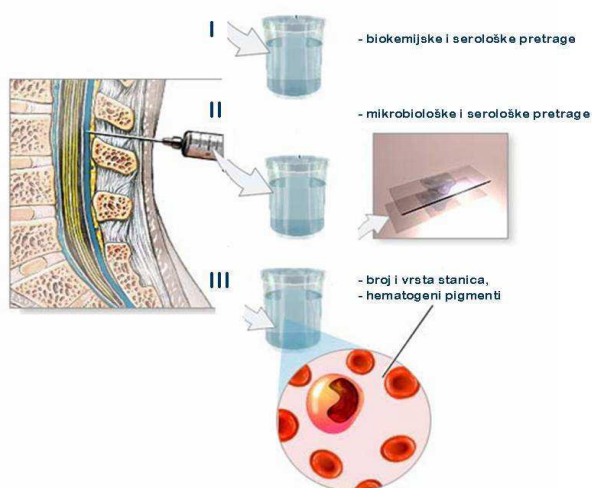


Slika 3. Razlika u izgledu mjesta prolaska igle kroz duralnu vreću nakon atraumatske igle i najčešće korištene Quinckeove igle

2. **Pravilna usmjerenost igle pri punkciji.** Uobičajeno se oštrica igle postavlja paralelno s uzdužnom kralježničnom osi u cilju što većeg „razmicanja”, tj. izbjegavanja efekta „rezanja” duralnih niti pri izvođenju LP-a. Naime, „rezanje” niti uzrokuje mnogo veće oštećenje moždinske ovojnice, što nesporno povećava mogućnost pojave PPG-a (26,34).
3. **Vraćanje mandrena prije izvlačenja igle iz subduralnog prostora** smanjuje učestalost PPG-a. Naime, kada se igla izvlači bez postavljenog mandrena, niti arahnoidne ovojnice zajedno s likvorom mogu prolabirati u duralni otvor i tako „zarobljene” u duri omogućiti produženo „curenje” likvora kroz perforaciju dure (26,35).

Neki manje važni i pouzdani čimbenici povremeno se navode kao mogući uzročnici manje (ili veće) učestalosti pojave PPG-a, no prema metaanalizama postojećih studija nema pouzdanih dokaza za takve tvrdnje (26,27,36,37,38,39,40).

1. **Razdoblje u kojem pacijent zadržava ležeći položaj** nakon lumbalne punkcije. Naime, zadržavanje ležećeg položaja vjerojatno ne sprječava pojavu PPG-a, nego samo odgađa.
2. **Količina naknadno (peroralno ili parenteralno) unesene tekućine** prema metaanalizama ne utječe na učestalost PPG-a.
3. **Položaj pacijenta tijekom izvođenja lumbalne punkcije** nije osobito važan čimbenik – premda se uvijek treba držati pravila o maksimalno mogućoj fleksiji kralježnice tijekom same punkcije. Nekada se, osobito u sugestibilnih i hipohondričnih osoba, izabire ležeći položaj, s ciljem smanjenja rizika za gubitak svijesti tijekom izvođenja lumbalne punkcije.
4. **Količina ispuštenog likvora** ne utječe znatnije na učestalost PPG-a, premda se treba držati pravila da se uzima samo onoliko likvora koliko ga treba za unaprijed planirane pretrage.



Slika 4. Uzorci za analizu likvora

- 5. Broj neuspješnih pokušaja pri punkciji** se u metaanalizama ne navodi kao važan rizični čimbenik, premda će iskusan i vješt praktičar zasigurno imati manju učestalost komplikacija.
- 6. Profilaktička primjena određenih sredstava** kojima se može prevenirati PPG, primjerice triptana ili kofeina, temelji se na rezultatima nekoliko manjih studija, no za sada se u općeprihvaćenim smjernicama i rezultatima metaanaliza ne savjetuje njihova rutinska primjena. Budući da je PPG čest „pratitelj” spinalne ili epiduralne analgezije, ima dosta opisanih i publiciranih pokušaja prevencije proisteklih iz intratekalne primjene morfina, fiziološke otopine ili postavljanja intratekalnog katetera (36,37,38,41,42,43,44). Premda je tzv. epiduralna krvna zakrpa ili „krvni čep” (epidural patch – EP), proveden u roku 24 sata nakon punkcije, „zlatni standard” u liječenju PPG-a, za sada se taj postupak ne savjetuje kao rutinska profilaktička metoda (19,45).

1.2.7. Liječenje PPG-a

S obzirom na to da ima dosta različitih načina i metoda liječenja, načelno su podijeljena u nekoliko podvrsta.

1.2.7.1. Uobičajeno konzervativno liječenje

1. 24-satno zadržavanje ležećeg položaja te obilnija nadoknada tekućine i dalje se nerijetko savjetuju pacijentima nakon lumbalne punkcije, premda uvjerljivih dokaza o učinkovitosti tih postupaka nema (36,46,47).
2. Primjena nesteroidnih antireumatika, primjerice paracetamola, ibuprofena, diklofenaka, acetil- salicilne kiseline ili indometacina, a ako je potrebno i antiemetika (ondasetrona, granisertonaili metoklopramida) uobičajena je pri pojavi PPG-a (32,37,40).

1.2.7.2. Agresivnije farmakološko liječenje

Parenteralna i peroralna primjena metilksantina, ACTH, hidrokortizona, peroralna primjena mirtazepina, triptana, pregabalina, gabapentina, blokade velikog zatiljnog živca tek je dio brojnih pokušaja liječenja PPG-a (32,48,49,50,51).

Pretpostavljeno djelovanje kortikosteroida (ACTH, hidrokortizon) uglavnom se temelji na hipotezi o bržem stvaranju likvora mineralokortikoidnim utjecajem na reapsorpciju soli i glukokortikoidnim analgetskim utjecajem (52). Ideja o mogućem utjecaju metil-ksantina (teofilina, aminofilina i kofeina) na PPG temelji se na smanjenju kompenzatorne vazodilatacije putem blokade adenozijskih receptora, te djelovanja ksantina na natrij-kalijsku pumpu te posljedičnim povećanjem brzine stvaranja cerebrospinalnog likvora (53,54,55,56,57). Moguće djelovanje metil-ksantina povezuje se i s posrednim antinocicepcijskim učinkom putem „otpuštanja” dopamina (53). Međutim, metil-ksantini ne djeluju na „curenje” CSL-a, te se njihov učinak može smatrati tek „simptomatskim”, što svakako dovodi u sumnju opravdanost njihove primjene pri potrebi za dužim liječenjem PPG-a (32,56,57,58).

1.2.7.3. Konvencionalni invazivni postupci

1. **Epiduralna „zakrpa” s krvlju (epidural patch – EP).** Taj je postupak po svim prihvaćenim smjernicama i studijama „zlatni standard”u liječenju PPG-a. Povoljno djelovanje „zakrpe” može biti rezultat više mehanizama: s jedne strane rezultat „dodatnog” volumena krvi u epiduralnom prostoru i posljedičnog povišenja tlaka CSL-a, a s druge strane ovaj postupak umanjuje kompenzatornu vazodilataciju intrakranijskih vena i posljedično istežanje živčanih završetaka (59). Napokon, kako se krv zgrušava u kontaktu s likvorom, zakrpa mehanički zatvara „rupu” nastalu perforacijom dure tijekom izvođenja LP-a, čime se prekida daljnje istjecanje CSL-a (60).

Sam postupak izvodi se tako da se iz vene pacijenta uzima oko 10-30 ml krvi, koja se zatim polako injicira u epiduralni prostor. Nakon postupka, prema većini smjernica, pacijent mora zadržati ležeći položaj još barem 1-2 sata (32,61).

Prikazana je metoda uspješna u oko 75% slučajeva PPG-a, a ako se uspjeh ne postigne odmah, moguće ju je i ponavljati, čime uspješnost raste i na više od 90% (20). Premda ne postoji općeprihvaćeni konsenzus o tome kada se treba odlučiti na EP, neki autori navode da bi se o njoj moglo razmisliti pri jakim postpunkcijskim glavoboljama prisutnima nakon 24-48 sati od trenutka LP-a. Naime, to je vrijeme kada određeni, nemali broj PPG-a i spontano prolazi (19). Kontraindikacije za EP su vrućica, sumnja na bakterijemiju i antikoagulacijska terapija (40). Moguće komplikacije tog postupka su rijetke, no razmjerno brojne: povišenje intrakranijskog tlaka, parapareza, sindrom kaude ekvine, aseptični arahnoiditis, aseptični ili infekcijski meningitis, subduralno ili subarahnoidno krvarenje te radikularni bolovi zbog jatrogene kompresije živčanog korijena (40,62).

2. **Epiduralno instiliranje 0,9%-tnog NaCl ili sintetskog Dextrana 40** umjesto epiduralne krvne zakrpe učinkovito je u 70–ak posto pacijenata. Dextran umjesto krvi može biti dobar izbor za neke religije koje ne prihvaćaju primjenu krvnih pripravaka, premda je potreban oprez zbog moguće alergijske reakcije (63,64).

1.2.7.4. Agresivni invazivni postupci dolaze u obzir ako prethodne metode liječenja (ili njihove kombinacije) ne rezultiraju povlačenjem PPG-a, i ako postoji opravdana sumnja da je glavobolja posljedica trajnog „curenja” likvora.

1. Perkutano instiliranje fibrinskog ljepila pod kontrolom CT-a (65,66).
2. Neurokirurško zatvaranje duralne rupe (ili fistule) pri neuspjehu svih prikazanih metoda (32,67).

2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Cilj je prikazanog istraživanja bio istražiti učinkovitost peroralno primijenjenog teofilina u prevenciji i u liječenju glavobolje koja nastaje kao posljedica dijagnostičke lumbalne punkcije (LP) u bolesnika kojima je zbog sumnje na demijelinizacijsku bolest središnjeg (ili perifernog) živčanog sustava postavljena indikacija za LP.

Primarni je cilj istraživanja bio praćenje učestalosti i intenziteta glavobolje koja prati LP u ispitanika koji su peroralno primali teofilin u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo.

Sporedni je cilj bio praćenje učestalosti i intenziteta mučnine koja prati postpunkcijsku glavobolju u istih ispitanika.

Predložene hipoteze:

Teofilin kompetitivnom neselektivnom inhibicijom fosfodiesteraze, neselektivnim antagonističkim djelovanjem na adenozijske receptore te interferiranjem s unosom kalcija u sarkoplazmatsku mrežicu smanjuje kompenzatornu venodilataciju. Nadalje, teofilin stimuliranjem natrijsko-kalijske pumpe uzrokuje povećano stvaranje likvora. Prikazanim mehanizmima teofilin djeluje na dva osnovna patofiziološka mehanizma nastanka PPG-a, što rezultira rjeđom pojavom i slabijim intenzitetom PPG-a.

Budući da je većina dosadašnjih istraživanja većinom bila orijentirana ili na smanjivanje postojeće PPG-a ili na pokušaj preveniranja PPG-a nekim drugim postupcima – poput intravenske nadoknade tekućine ili prolongiranim ležanjem, ovo je istraživanje usmjereno na peroralnu primjenu teofilina u pretretmanu i posttretmanu, tj. na pokušaj prevencije i eventualnog liječenja PPG-a, ili barem umanjivanja intenziteta.

S obzirom na to da su iz prikazanog ispitivanja isključeni pacijenti kojima je bila planirano tzv „pulsno” liječenje, tj. intravenska primjena metilprednizolona u 0,9 %-tnoj kristaloidnoj otopini NaCl, isključen je mogući utjecaj kortikosteroida na rezultate liječenja PPG-a, kao i kristaloida na prevenciju PPG-a.

3. METODE I MATERIJALI

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u skupini pacijenata hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. svibnja 2009. do zaključno 31. ožujka 2012. u kojih je postavljena indikacija za dijagnostičku lumbalnu punkciju (LP). Indikacija za LP bila je sumnja na demijelinizacijsku bolest središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Svim ispitanicima prethodno je učinjen detaljan neurološki pregled, oftalmološki pregledana očna pozadina te snimljen MRI mozga. Ispitivana je populacija oba spola, u dobi od 18 do 50 godina. Svi su ispitanici prethodno potpisali obrazac informiranog pristanka za dobrovoljno sudjelovanje u ispitivanju. Istraživanje je provedeno uz prethodnu suglasnost Etičkog povjerenstva KBC-a Split.

Iz istraživanja su isključeni pojedinci kojima je LP obavljena tijekom prethodnih mjesec dana, osobe za koje je procijenjeno da neće moći adekvatno surađivati tijekom razdoblja praćenja, bolesnici s arterijskom hipertenzijom, epilepsijom (prema podacima iz anamneze ili podacima prikupljenima tijekom liječenja), infekcijom središnjeg živčanog sustava, hidrocefalusom, aktivnim peptičkim vrijedom, koronarnom bolešću, srčanim aritmijama, bubrežnim zatajenjem, hipertireozom, kroničnim plućnim srcem te anamnestičkim podacima koji su upućivali na prisutnost neke od primarnih glavobolja prema IHS (International Headache Society) klasifikaciji. U istraživanje nisu uključeni ispitanici za koje je postojala razložna pretpostavka da će im nakon punkcije biti potrebna primjena tzv. pulsnog kortikosteroidnog liječenja.

Ukupan broj ispitanika obuhvaćenih studijom iznosio je 39 (27 žena i 12 muškaraca). Ispitanici su nakon potpisivanja informiranog pristanka randomizirani u dvije skupine. Prva je skupina peroralno primala 300 mg teofilina u obliku tablete s produljenim oslobađanjem dvaput na dan tijekom pet dana, a druga je skupina prema istom rasporedu primala peroralni pripravak placebo istovjetnog izgleda. Randomizacija je vršena slučajnim odabirom, tako da je neovisni ispitivač svakom ispitaniku dodjeljivao određeno pakiranje lijeka (ili placebo) označenog šifrom. Podatak o sadržaju svake pojedine kutije nalazio se u zatvorenoj omotnici s odgovarajućom šifrom, a omotnice su otvorene tek nakon završetka istraživanja. Ni ispitanici ni liječnici koji su ordinirali lijek (ili placebo), a ni suradnici koji su bilježili rezultate ankete do samog završetka istraživanja nisu bili u mogućnosti saznati je li pojedini ispitanik primao lijek ili placebo.

U istraživanju je korišten pripravak peroralnog teofilina „Teolin R” od 300 mg proizvođača Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija. Placebo, odnosno pripravak bez farmakodinamskog utjecaja, izgleda istovjetnog pripravku „Teolin R”, proizvela je farmaceutska tvrtka Belupo, Danica 5, Koprivnica.

3.2. Postupci

Lumbalna punkcija izvedena je u aseptičkim uvjetima iglom za spinalnu anesteziju i lumbalnu punkciju s Quinckeovim vrhom i vodilicom (mandrenom) za jednokratnu upotrebu, dimenzije 22 G 0,70x88 mm, proizvođača Vygon GmbH & Co. KG, Njemačka. Količina likvora uzetog za dijagnostičke svrhe iznosila je oko 12 ml (u placebo skupini $12 \pm 1,2$ a u skupini koja je dobivala teofilin $11,4 \pm 2$). Trideset minuta prije obavljanja LP svi su ispitanici primili prvu dozu lijeka (odnosno placeba), nakon 12 sati sljedeću, te tako pet dana zaredom (tj. ukupno 10 tableta od 300 mg). Svim je ispitanicima omogućeno uzimanje svih drugih lijekova, ako je to zahtijevalo njihovo zdravstveno stanje. Tijekom pet dana u slijedu, počevši od dana LP-a, svim su ispitanicima dvaput na dan praćene vrijednosti krvnog tlaka, frekvencije pulsa i tjelesne temperature. Istovremeno su ispitanici četiri puta dnevno počevši od prvog dana 30 minuta prije vršenja LP-a procjenjivali intenzitet eventualne glavobolje prema vizualno-analognoj ljestvici (VAS-u) u rasponu 0-10. Ispitanici su upućeni da izostanak glavobolje označe kao „0”, a glavobolju najvećeg intenziteta trebali su označiti kao „10”. Zatim, ispitanici su bilježili eventualnu pojavu mučnine, i to prema VAS-u te prema upitniku „Overall nausea intensity” (ONI). U upitniku ONI izostanak mučnine bilježen je s 0 blaga mučnina s 1, srednje neugodna mučnina s 2, izrazito neugodna mučnina s 3, jedva izdrživa mučnina s 4, a neizdrživa mučnina s 5.

Ako je intenzitet glavobolje zahtijevao primjenu analgetika, njihova je uporaba omogućena bez posebnih ograničenja, no tada je zabilježena vrsta analgetika, primijenjena doza te vrijeme njihove primjene. Peroralno uzimanje tekućine nije bilo ograničeno, no parenteralna primjena tekućine, poput infuzije kristaloida ili koloida nije bila dopuštena tijekom trajanja studije. Svi su ispitanici zamoljeni da se tijekom istraživanja suzdrže od konzumiranja kave ili pića bogatih kofeinom. Tijekom istraživanja ispitanici su bili anketirani o eventualnim drugim zdravstvenim smetnjama, a pri njihovoj pojavi te su smetnje evidentirane.

3.3. Statistički postupci

U obradi podataka korišten je statistički program SPSS V.13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Korišteni testovi su : Wilcoxonov, Fisherov exact test , Mann-Whitneyev U-test, Friedmanov te χ^2 test.

4. REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 39 ispitanika, od kojih je njih 17 (44%) primalo placebo, a 22 (56%) teofilin. U **tablici 1.** prikazani su demografski podatci ispitanika uključenih u istraživanje.

Tablica 1. Prikaz broja (%) ispitanika prema spolu i navici pušenja, medijana (min-maks) životne dobi, prosječnoj vrijednosti (\pm SD) indeksa tjelesne mase (BMI) i količine uzetog cerebrospinalnog likvora s obzirom na primijenjenu terapiju.

	Broj ispitanika (%) N=39	Placebo N=17	Teofilin N=22
spol m	12 (31)	7 (41)	5 (23)
ž	27 (69)	10 (59)	17 (77)
pušenje: da	17 (44)	9 (53)	8 (47)
dob (raspon)		42 (19-50)	38 (23-50)
BMI (kg/m²)		23,3 \pm 2,3	22,7 \pm 3,4
količina likvora (ml)		12 \pm 1,2	11,4 \pm 2

U 16h prvog dana praćenja nijedan ispitanik na terapiji teofilinom nije osjećao glavobolju. U skupini koja je primala placebo glavobolju intenziteta 1-5 prema VAS-u imalo je petero ispitanika ($P=0,011$). U 20h prvoga dana jedan je ispitanik na terapiji teofilinom iskazao glavobolju intenziteta 7 prema VAS-u, a u placebo skupini petero ispitanika osjećalo glavobolju intenziteta 2-10 prema VAS-u ($P=0,068$) (**tablica 2.**).

Tablica 2. Prikaz broja ispitanika s glavoboljom prema VAS upitniku (ne/da) na dan obavljanja LP-a s obzirom na sat mjerenja i na primijenjeno liječenje

Sat (h)	Glavobolja (VAS)	Ukupno (n=39)	Placebo (n=17)	Lijek (n=22)	P^*
8	ne	39	17	22	
	da	0	0	0	
12	ne	38	16	22	
	da	1	1	0	
16	ne	34	12	22	0,011
	da	5	5	0	
20	ne	33	12	21	0,068
	da	0	5	1	

*Fisherov exact test

Od drugog do petog dana nakon lumbalne punkcije nije utvrđena razlika u broju ispitanika koji su iskazali glavobolju između dviju skupina ispitanika (**tablica 3**).

Tablica 3. Prikaz broja ispitanika s glavoboljom prema VAS upitniku (ne/da) drugog do petog dana nakon lumbalne punkcije prema danu i satu mjerenja s obzirom na primjenjeno liječenje

Dan	Glavobolja (VAS)	Broj							
		8 sati		12 sati		16 sati		20 sati	
		placebo	teofilin	placebo	teofilin	placebo	teofilin	placebo	teofilin
2.	ne	12	19	13	18	13	18	12	18
	da	5	3	4	4	3	4	5	4
P*		0,261		0,709		1,0		0,465	
3.	ne	11	16	13	18	13	18	13	17
	da	6	6	4	4	4	4	4	5
P*		0,730		0,709		0,709		1,0	
4.	ne	13	17	13	16	13	18	13	17
	da	4	5	4	6	4	4	4	5
P*		1,0		1,0		0,709		1,0	
5.	ne	13	19	13	18	13	19	13	19
	da	4	3	4	4	4	3	4	3
P*		0,677		0,709		0,677		0,677	

*Fisheov exact test

U skupini koja je primala placebo šestero je ispitanika prvog dana iskazalo glavobolju intenziteta 2 -10 prema VAS-u, a u skupini koja je primala teofilin samo jedan ispitanik iskazao glavobolju intenziteta 7 prema VAS-u ($P=0,030$). Za ostale dane praćenja nije utvrđena statistički značajna razlika između dviju skupina ispitanika (**tablica 4**).

Tablica 4. Prikaz broja ispitanika s glavoboljom prema VAS upitniku (ne/da) po danima s obzirom na primijenjeno liječenje

Dan	Glavobolja (VAS)	Ukupno	Placebo	Teofilin	P^*
1.	ne	32	11	21	0,030
	da	7	6	1	
2.	ne	27	11	16	0,730
	da	12	6	6	
3.	ne	26	10	16	0,479
	da	13	7	6	
4.	ne	29	13	16	1,0
	da	10	4	6	
5.	ne	30	12	18	0,698
	da	8	4	4	

*Fisherov exact test

Maksimalni mogući zbroj intenziteta glavobolje mjeren prema VAS-u opserviran u četiri uzastopna mjerenja tijekom jednog dana (u 8,12, 16 i 20 sati) iznosi 40. Prema tome, tijekom svih pet dana ispitivanja maksimalni zbroj intenziteta glavobolje prema VAS-u može iznositi 200.

Medijan intenziteta glavobolje prvog je dana praćenja bio za 2 manji u ispitanika koji su primali teofilin u odnosu prema ispitanicima koji su primali placebo ($Z=2,4$; $P=0,015$). Nije utvrđena razlika u intenzitetu glavobolje drugog ($Z=0,426$; $P=0,528$), trećeg ($Z=0,844$; $P=0,399$), četvrtog ($Z=0,796$; $P=0,795$) a ni petog dana ($Z=0,436$; $P=0,663$) između dviju skupina ispitanika (**tablica 5**).

Tablica 5. Prikaz medijana (min-max) i aritmetičke sredine \pm SD intenziteta glavobolje po danima s obzirom na primjenjeno liječenje

Dan	Intenzitet glavobolje (VAS)/dan		
	Placebo	Teofilin	Z,P*
1.	2 (0-10) 2,3 \pm 3,7	0 (0-7) 3,2 \pm 1,5	0,015
2.	0 (0-22) 4,8 \pm 7,4	0 (0-26) 2,5 \pm 6,1	0,528
3.	0 (0-26) 5,1 \pm 8,5	0 (0-31) 3,6 \pm 8,1	0,399
4.	0 (0-32) 4,3 \pm 9	0 (0-18) 4,1 \pm 7,7	0,795
5.	0 (0-12) 2,1 \pm 4,1	0 (0-21) 2 \pm 5,3	0,663
za svih 5 dana	2 (0-96) 17,7 \pm 29	0 (0-78) 12,5 \pm 23	0,527

*Mann-Whitneyev U-test

Medijan intenziteta glavobolje, prema VAS ljestvici, izražen u postocima s obzirom na maksimalni mogući iznos tijekom pet dana (200) u skupini ispitanika na placebo iznosio je 1% (min-maks; 0-48%), a u skupini ispitanika na teofilinu 0% (min-maks; 0-39%). Nije utvrđena statistički značajna razlika između dviju skupina ispitanika (Mann-Whitneyev U-test $Z=0,632$; $P=0,527$).

Utvrđena je statistički značajna razlika u intenzitetu glavobolje, mjereno prema VAS ljestvici, prema pojedinim danima u skupini ispitanika koji su primali placebo (Friedmanov test: $\chi^2=11,3$; $P=0,024$).

Prosjek intenziteta glavobolje bio je manji petog dana za 2,7 s obzirom na drugi dan (Willcoxonov test: $Z=2,2$; $P=0,028$), za 3 s obzirom na treći dan (Willcoxonov test: $Z=2,4$; $P=0,018$) te za 2,2 s obzirom na četvrti dan praćenja (Willcoxonov test: $Z=1,8$; $P=0,068$).

Utvrđena je statistički značajna razlika u intenzitetu glavobolje, mjereno prema VAS ljestvici, prema danima praćenja u skupini ispitanika koji su primali teofilin (Friedmanov test: $\chi^2=11,9$; $P=0,018$). Prosjek intenziteta glavobolje bio je manji petog dana za 1,6 (Willcoxonov test: $Z=2,2$; $P=0,026$) s obzirom na treći dan te za 2,1 (Willcoxonov test: $Z=2,2$; $P=0,028$) s obzirom na četvrti dan praćenja.

U 18 ispitanika u kojih se pojavila glavobolja nije utvrđena statistički značajna razlika u intenzitetu glavobolje, mjereno prema VAS ljestvici, između ispitanika na placebo i ispitanika na terapiji teofilinom promatrano tijekom svih pet dana zajedno ($Z=0,177$; $P=0,859$) (tablica 6.).

Tablica 6. Prikaz medijana (min-maks) i aritmetičke sredine \pm SD ukupnog intenziteta glavobolje tijekom pet dana praćenja u ispitanika u kojih je registrirana glavobolja s obzirom na primjenjeno liječenje

Intenzitet glavobolje(VAS) /dan		
placebo N=9	teofilin N=9	P
30 (2-96) 33 \pm 30	18(2-78) 34 \pm 27	0,859

*Mann-Whitney U test

Medijan intenziteta glavobolje promatran tijekom svih pet dana zajedno, izražen u postotcima, s obzirom na maksimalni mogući intenzitet glavobolje (200) u skupini na placebo iznosio je 15% (1% - 48%), a aritmetička sredina \pm SD iznosila je 16,7% \pm 16%. U skupini ispitanika na terapiji teofilinom medijan je iznosio 9% (1%-39%), a aritmetička sredina \pm SD iznosila je 15,3% \pm 13,6%. Nije utvrđena statistički značajna razlika između dviju ispitivanih skupina ($Z=0,177$; $P=0,859$).

U skupini ispitanika na placebo u šestero se ispitanika glavobolja pojavila prvog dana, u dvoje ispitanika drugog dana te u jednog ispitanika trećeg dana praćenja. U skupini ispitanika na terapiji teofilinom prvog je dana glavobolja zabilježena u samo jednog ispitanika, drugog dana u pet ispitanika, trećeg dana u jednog te četvrtog dana praćenja u dva ispitanika. U osmero ispitanika na placebo i u trinaestero ispitanika na terapiji teofilinom nije zabilježena glavobolja ni u jednom mjerenju. Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju ispitanika s glavoboljom između dviju promatranih skupina ispitanika ($\chi^2 = 0,56$; $P=0,455$) (**tablica 7.**).

Tablica 7. Prikaz broja bolesnika kod kojih se javila glavobolja tijekom petodnevnog praćenja s obzirom na liječenje

		placebo	teofilin	ukupno	
Glavobolja (VAS)	ne	8	13	21	$P=0,445$
	da	9	9	18	
ukupno		17	22	39	

* χ^2 test

Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju ispitanika prema pojavi mučnine, mjereno prema VAS ljestvici, s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja (**tablica 8.**).

Tablica 8. Prikaz broja ispitanika s pojavom mučnine, mjereno prema VAS ljestvici prvog do petog dana nakon lumbalne punkcije prema danu i satu mjerenja s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja.

Dan	Mučnina (VAS)	Vrijeme mjerenja							
		8 sati		12 sati		16 sati		20 sati	
		placebo	teofilin	placebo	teofilin	placebo	teofilin	placebo	teofilin
1.	ne	17	21	13	21	16	21	13	20
	da	0	1	4	1	1	1	4	2
2.	ne	12	19	13	18	14	17	13	17
	da	5	3	4	4	3	5	4	5
	P*	0,209		0,492		0,547		0,623	
3.	ne	12	17	12	19	13	19	13	19
	da	5	5	5	3	4	3	4	3
	P*	0,456		0,209		0,350		0,350	
4.	ne	13	19	13	18	13	20	13	19
	da	4	3	4	4	4	2	4	3
	P*	0,350		0,492		0,214		0,350	
5.	ne	13	18	13	17	13	20	13	20
	da	4	4	4	5	4	2	4	2
	P*	0,492		0,623		0,214		0,214	

*Fisherov exact test

Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju ispitanika s obzirom na pojavu mučnine mjereno prema ONI ljestvici s obzirom na vrstu primjenjenog liječenja (**tablica 9.**).

Tablica 9. Prikaz broja ispitanika s pojavom mučnine prema ONI upitniku (ne/da) prvog do petog dana nakon lumbalne punkcije prema danu i satu mjerenja s obzirom na vrstu primjenjenog liječenja.

Dan	Mučnina (ONI)	Vrijeme mjerenja							
		8 sati		12 sati		16 sati		20 sati	
		placebo	teofilin	placebo	teofilin	placebo	teofilin	placebo	teofilin
1.	ne	17	21	17	21	16	21	16	21
	da	0	1	0	1	1	1	1	1
2.	ne	14	21	14	21	15	19	14	19
	da	3	1	3	1	2	3	3	3
<i>P*</i>		0,535							
3.	ne	13	20	15	20	14	20	14	21
	da	4	2	2	2	3	2	3	1
<i>P*</i>		0,214							
4.	ne	15	21	15	21	15	21	14	21
	da	2	1	2	1	2	1	3	1
<i>P*</i>		0,211							
5.	ne	15	20	15	20	15	20	14	21
	da	2	2	2	2	2	2	3	1

**Fisherov exact test*

Maksimalni mogući zbroj intenziteta mučnine, mjereno prema VAS ljestvici, opserviran u četiri uzastopna mjerenja tijekom jednog dana (u 8, 12, 16 i 20 sati) iznosi 40. Prema tome, tijekom previđenih pet dana praćenja maksimalni zbroj intenziteta mučnine prema VAS-u iznosi 200.

Nije dokazana statistički značajna razliku u intenzitetu mučnine mjereno prema VAS ljestvici prvog dana ($Z=1,3$; $P=0,185$), drugog dana ($Z=0,21$; $P=0,835$), trećeg dana ($Z=0,738$; $P=0,460$), četvrtog dana ($Z=0,562$; $P=0,574$) a ni petog dana od početka praćenja ($Z=0,365$; $P=0,715$) s obzirom na vrstu primijenjene terapije. Nadalje, zbroj intenziteta mučnine tijekom svih pet dana praćenja, mjereno prema VAS ljestvici, nije se statistički značajno razlikovao s obzirom na vrstu primjenjenog liječenja ($Z=0,401$; $P=0,689$) (**tablica 10.**).

Tablica 10. Prikaz medijana (min-max)i aritmetičke sredine \pm SD intenziteta mučnine, mjereno prema VAS ljestvici/dan s obzirom na vrstu primjenjenog liječenja

Dan	Intenzitet mučnine (VAS)/dan		P*
	placebo	teofilin	
prvi	0 (0-10) 1,7 \pm 3,2	0 (0-7) 0,5 \pm 1,6	0,185
drugi	0 (0-22) 4,1 \pm 7,1	0 (0-26) 2,4 \pm 6	0,835
treći	0 (0-26) 4,6 \pm 8,7	0 (0-14) 1,6 \pm 3,8	0,460
četvrti	0 (0-32) 4 \pm 8,7	0 (0-18) 1,7 \pm 4,3	0,574
peti	0 (0-12) 2,24 \pm 4,2	0 (0-9) 1 \pm 2,4	0,715
za svih 5 dana	0 (0-96) 16,6 \pm 29,6	2 (0-46) 7,3 \pm 12,3	0,689

*Mann-Whitneyev U-test

Maksimalni mogući zbroj intenziteta mučnine, mjereno prema ONI ljestvici, opserviran tijekom četiri uzastopna mjerenja (u 8, 12, 16 i 20 sati) tijekom jednog dana, iznosi 20.

Prema tome, tijekom pet dana praćenja maksimalni bi zbroj intenziteta mučnine prema ONI-u iznosio 100.

Nije dokazana statistički značajna razlika u intenzitetu mučnine mjereno prema ONI ljestvici prvog ($Z=0,306$; $P=0,759$), drugog ($Z=0,562$; $P=0,574$), trećeg ($Z=1,53$; $P=0,127$), četvrtog ($Z=0,853$; $P=0,393$), a ni petog dana od početka praćenja ($Z=0,429$; $P=0,668$) s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja.

Nadalje, zbroj intenziteta mučnine tijekom svih pet dana praćenja, mjereno prema ONI ljestvici, nije se statistički značajno razlikovao s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja ($Z = 0,393$; $P = 0,695$) (**tablica 11.**).

Tablica 11. Prikaz medijana (min-max) i aritmetičke sredine \pm SD intenziteta mučnine (ONI)/dan s obzirom na vrstu primijenjene terapije

Dan	Intenzitet mučnine (ONI) /dan		P*
	placebo	teofilin	
prvi	0 (0-4) 0,235 \pm 0,97	0 (0-3) 0,18 \pm 0,66	0,759
drugi	0 (0-8) 1,3 \pm 2,7	0 (0-6) 0,59 \pm 1,53	0,574
treći	0 (0-5) 0,88 \pm 1,58	0 (0-4) 0,36 \pm 1,18	0,127
četvrti	0 (0-8) 1 \pm 2,6	0 (0-3) 0,18 \pm 0,66	0,393
peti	0 (0-8) 0,76 \pm 2,1	0 (0-3) 0,32 \pm 0,84	0,668
za svih 5 dana	0 (0-32) 4,2 \pm 8,7	2 (0-16) 1,6 \pm 3,7	0,695

*Mann-Whitneyev U-test

Naknadnom analizom rezultata ispitanika u kojih se pojavila mučnina tijekom praćenja (n=18) utvrđen je 5,8 puta veći medijan intenziteta mučnine, mjereno prema VAS ljestvici, u ispitanika na placebo nego u ispitanika na terapiji teofilinom ($Z=2,16$; $P=0,031$) (**tablica 12.**).

Tablica 12. Prikaz ukupnog intenziteta mučnine, mjereno prema VAS ljestvici, tijekom pet dana praćenja u ispitanika s pojavom mučnine s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja

Intenzitet mučnine (VAS)/dan		
Placebo N=6	Teofilin N=12	Z,P*
41 (2-96) 47±32	7 (2-46) 13±14	0,031

Naknadnom analizom rezultata ispitanika, mjereno prema ONI ljestvici, u kojih se pojavila mučnina tijekom praćenja nije dokazana statistički značajna razlika između ispitanika na placebo i ispitanika na terapiji teofilinom ($Z=1,28$; $P=0,199$) (**tablica 13.**).

Tablica 13. Prikaz ukupnog intenziteta mučnine mjereno prema ONI ljestvici, tijekom pet dana praćenja u ispitanika s pojavom mučnine s obzirom na vrstu primijenjenog liječenja

Intenzitet mučnine (ONI) /dan		Z,P*
Placebo N=5	Teofilin N=6	
13 (2-32) 14±11	5 (2-16) 6±5	0,199

U skupini ispitanika na placebo u dvoje se ispitanika mučnina, mjereno prema VAS ljestvici, prvi put pojavila prvog dana, u dvoje ispitanika drugog dana i u dvoje ispitanika trećeg dana praćenja.

U skupini ispitanika na terapiji teofilinom prvog je dana zabilježena pojava mučnine, mjereno prema VAS ljestvici, u jednog ispitanika, drugog dana u njih šestoro, trećeg dana u jednog ispitanika, četvrtog dana u dvoje ispitanika i petog dana u dvoje ispitanika. U jedanaestero ispitanika na placebo te u desetero ispitanika na terapiji teofilinom nije zabilježena pojava mučnine.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupine ispitanika na placebo i ispitanika na terapiji teofilinom s obzirom na prvu pojavu mučnine mjereno prema VAS ljestvici ($\chi^2=1,43$; $P=0,232$) (**tablica 14.**).

Tablica 14. Prikaz broja bolesnika kod kojih se javila mučnina (VAS) tijekom petodnevnog praćenja s obzirom na liječenje

		placebo	teofilin	ukupno	
mučnina (VAS)	ne	11	10	21	
	da	6	12	18	$P=0,232$
ukupno		17	22	39	

U skupini ispitanika na placebo u jednog se ispitanika mučnina, mjereno prema ONI ljestvici, pojavila prvog dana , u tri drugog dana a u jednog ispitanika četvrtog dana praćenja. U skupini ispitanika na terapiji teofilinom prvog je dana opservirana pojava mučnine, mjereno prema ONI ljestvici, u dvoje ispitanika, drugog dana u njih troje te petog dana u jednog ispitanika. U dvanaest ispitanika na placebo i u šesnaest ispitanika na terapiji teofilinom nije zabilježena mučnina mjereno prema ONI ljestvici. Nije utvrđena statistički značajna razlika između dviju promatranih skupina ispitanika ($\chi^2=0,02$; $P=0,883$) (**tablica 15.**).

Tablica 15. Prikaz broja bolesnika kod kojih se javila mučnina (ONI) tijekom petodnevnog praćenja s obzirom na liječenje

		placebo	teofilin	ukupno	
mučnina (ONI)	ne	12	16	28	
	da	5	6	11	P=0,883
ukupno		17	22	39	

5. RASPRAVA

Postpunkcijska glavobolja (PPG) je česta popratna pojava LP-a, čija se incidencija kreće u rasponu od 30% do 50% kod dijagnostičkih ili terapijskih lumbalnih punkcija. Upravo tako velika učestalost tog problema u svakodnevnoj kliničkoj neurološkoj praksi opravdava brojnost kliničkih studija posvećenih prevenciji PPG-a ili smanjenju njezina intenziteta (26).

Premda se epiduralna „zakrpa” provedena unutar 24-48 sati smatra „zlatnim standardom” u **liječenju** PPG-a, taj se postupak za sada ne preporučuje kao rutinska **profilaktička** metoda za PPG (19,45). Moguće komplikacije epiduralne „zakrpe” – povišenje intrakranijskog tlaka, parapareza, sindrom kaude ekvine, aseptični arahnoiditis, aseptični meningitis, subduralno i subarahnoidno krvarenje, ograničavaju primjenu te metode u prevenciji PPG-a jer ozbiljnost tih nuspojava znatno nadilazi moguću korist. Važno je istaknuti da nijednu od nabrojanih komplikacija nije moguće predvidjeti i spriječiti (40,62).

Još ne postoji suglasnost o farmakološkom pristupu u prevenciji i liječenju PPG-a. Češće navođeni pripravci su lijekovi iz skupine metilksantina, posebice teofilin. Međutim, za dokazivanje stvarnog potencijala teofilina u prevenciji i/ili liječenju PPG-a nedostaju adekvatno provedene dvostruko slijepe kliničke studije. Dokaz o učinkovitosti teofilina u prevenciji i/ili liječenju PPG-a znatno bi olakšao terapijski pristup tom sindromu. Naime, teofilin bi se kao lijek s dobro poznatim farmakodinamskim i farmakokinetičkim svojstvima te predvidivim nuspojavama mogao vrlo jednostavno primjenjivati u prevenciji i/ili liječenju PPG-a. Zatim, s obzirom na jednostavnost primijene peroralno primjenjenog teofilina, PPG bi se mogao liječiti i u izvanbolničkim uvjetima.

Pokušaj preveniranja i liječenja PPG-a djelovanjem metil-ksantina (teofilina, kofeina, aminofilina) temelji se na osnovi njihova farmakološkog učinka u smislu smanjenja kompenzatorne vazodilatacije blokadom adenozijskih receptora i djelovanjem ksantina na natrij-kalijsku pumpu te posljedičnim povećanjem brzine stvaranja cerebrospinalnog likvora (55,56,57). Međutim, učinak metilksantina na PPG povezuje se i s posrednim antinocicepcijskim učinkom putem „otpuštanja” dopamina (53). Posljedično, ako i ne postoji utjecaj teofilina na blokadu vazodilatacije i stvaranje CSL kao „preventivnih” mehanizama u PPG-u, potrebno je istražiti njegov mogući utjecaj na već nastali PPG kao „simptomatskog” lijeka (58).

Jedna od hipoteza o patofiziologiji PPG-a temelji se na tzv. refleksnoj vazodilataciji meningealnih krvnih žila kao posljedici sniženog tlaka i sniženog volumena CSL-a, što rezultira smanjenjem tlaka likvora, ali ne i istovremenim smanjenjem intravenskog tlaka. Tako nastala razlika tlakova kroz tanku i elastičnu stijenku intrakranijskih vena postupno uzrokuje venodilataciju, koja je vjerojatno posredovana adenozijskim receptorima. Prema nekim autorima (Levineu, Cammanu), jedan od mehanizama djelovanja teofilina upravo je smanjenje kompenzatorne vazodilatacije blokadom adenozijskih receptora (28,56). Druga hipoteza, opisana u radovima više autora, povezuje PPG s istežanjem bolno osjetljivih intrakranijskih struktura pri uspravnom položaju (19,27). Napokon, postoji i hipoteza koja PPG povezuje s manjkom supstancije P. Kako poznati mehanizam djelovanja teofilina nije povezan sa supstancijom P, u prikazanom se istraživanju nismo posebno osvrtili na tu hipotezu (31).

Korištenjem peroralnog pripravka teofilina s produljenim oslobađanjem željelo se istražiti farmakološko djelovanje samog teofilina na PPG – bez mogućeg dodatnog utjecaja putem parenteralnog unosa tekućine, koji se ne može isključiti istraživanjima u kojima su metil-ksantini bili primijenjeni intravenski (36,55,58).

Osim toga, primjenom pripravka koji je u prikazanom istraživanju ordiniran u razmacima od 12 sati nije bio ograničen raspored dijagnostičkih pretraga ni drugih aktivnosti vezanih za liječenje i boravak ispitanika u bolnici tijekom provođenja planiranog istraživanja. Od svih je ispitanika zatraženo da se tijekom istraživanja suzdrže od konzumiranja kave ili pića na bazi kofeina, čime se mogući utjecaj ksantina ograničio na sam primijenjeni lijek.

Kako se PPG obično manifestira unutar 24-48 sati, a u više od 70% slučajeva unutar pet dana, ordiniranjem teofilina najmanje pola sata prije LP-a te nastavkom primjene u kontinuitetu tijekom sljedećih pet dana pokušano je istovremeno istražiti njegov učinak na prevenciju i na liječenje, tj. na smanjivanje intenziteta PPG-a (19).

U više od tri četvrtine bolesnika s PPG-om glavobolja spontano prolazi nakon nekoliko tjedana. Međutim, PPG u 30%-50% slučajeva traje najmanje tjedan dana, što uvelike pridonosi potrebi za daljnjom bolničkom ili izvanbolničkom skrbi za pacijente. Navedeni se problem poglavito odnosi na dijagnostički LP; naime, opažena je značajno veća incidencija PPG-a nakon dijagnostičkog LP-a u odnosu prema punkcijama rađenima radi provođenja spinalne anestezije. Uzrok tome vjerojatno je to što se za spinalnu anesteziju po pravilu rabe „atraumatske” igle koje znatno smanjuju učestalost PPG-a, dok se za dijagnostički LP zbog niza praktičnih razloga rabe Quinckeove igle, koje kao „traumatske” igle donose i nešto veću

učestalost PPG-a (18,19). Nadalje, u studijama koje su uključivale ispitanike nakon spinalne anestezije (najčešće roditelje) nemoguće je izostaviti mogući utjecaj „unesenog” anestetika i/ili kristaloida u spinalni ili subduralni prostor, što onemogućuje procjenu isključivog utjecaja teofilina na PPG (18,19,36).

Korištenje Quinckeovih igala s mandrenom prihvaćeno je kao praktičan i dobar izbor u većini smjernica za izvođenje LP-a (26). U prikazanom je istraživanju u svih ispitanika korištena Quinckeova igla za jednokratnu uporabu, širine 22G, s mandrenom. Usto, posebna je pozornost pridana pravilnoj usmjerenosti igle pri LP-u te obvezatnom vraćanju mandrena prije izvlačenja igle iz subduralnog prostora, što, prema prihvaćenim stajalištima, znatno smanjuje incidenciju PPG-a (35).

Razdoblje u kojem pacijent ostaje u ležećem položaju neposredno nakon LP-a, količina naknadno (peroralno ili parenteralno) unesene tekućine, položaj pacijenta tijekom izvođenja LP-a te količina uzetog likvora prema većini relevantnih studija nemaju velik utjecaj na smanjenje učestalosti pojave PPG-a (26). U prikazanom je istraživanju prosječna količina likvora uzetog za analizu iznosila oko 12 ml. Nije bio ograničen unos peroralno uzete tekućine, no parenteralna primjena kristaloida nije bila dopuštena. Naime, kako je cilj prikazanog istraživanja bio mogući učinak teofilina na pojavnost PPG-a, nastojalo se isključiti utjecaj drugih unesenih tvari na prevenciju i liječenje PPG-a.

Najveća incidencija PPG-a u dobi između 18 i 30 godina, te razmjerno mala učestalost u djece i osoba starijih od 60 godina, povezuje se s različitom „popustljivošću” (*compliance*) kaudalnog, tj. spinalnog dijela duralnog prostora s obzirom na životnu dob, što potvrđuju recentna istraživanja (2). Stoga istraživanjem obuhvaćena populacija životne dobi između 18 i 50 godina, dakle populacija s najvećom incidencijom PPG-a.

Nadalje, poznato je da osobe koje boluju od migrene ili neke druge poznate primarne glavobolje, kao i osobe u kojih se već ranije manifestirao PPG, mnogo su izloženi riziku za obolijevanje od PPG-a (30). Stoga su u prikazanom istraživanju isključene osobe u kojih je anamnestički ili klinički postojala sumnja na prisutnost neke od primarnih glavobolja, kao i osobe u kojih je vršena lumbalna punkcija tijekom posljednjih mjesec dana.

Premda osnovne nuspojave teofilina ograničavaju njegovu upotrebu u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili osoba s epilepsijom, u prikazanom je istraživanju mogućnost za kontraindikacije bila vrlo mala. Naime, odabir bolesnika sa sumnjom na demijelinizacijsku bolest rezultirao je skupinom somatski inače zdravih osoba. Dokaz dobrog probira pacijenata vidljiv je u činjenici da nijedan ispitanik nije iskazao nijednu od težih nuspojava teofilina

(hematemezu, peptički vrijed, konvulzije, supraventrikulsku ili ventrikulsku aritmiju, ekstrasistoliju, hipotenziju ili hipertenziju, respiracijske smetnje). Zatim, nitko od ispitanika nije zatražio prekid ispitivanja prije završetka predviđenog petodnevnog razdoblja. Iz svega se navedenog daje zaključiti da se pravilnim odabirom pacijenata može spriječiti razvoj nuspojava teofilina i na taj način utjecati na suradnju bolesnika i sigurnost primjene (32).

Primjena kortikosteroida u liječenju PPG-a temelji se na pretpostavci da mineralokortikoidi svojim učinkom na reapsorpciju soli ubrzavaju stvaranje likvora, a glukokortikoidi ostvaruju direktni analgetski učinak (52). S obzirom na to da u istraživanje nisu uključeni ispitanici kojima je planirana terapijska intravenska primjena metilprednizolona, isključen je i mogući utjecaj kortikosteroida na prevenciju i liječenje PPG-a.

Mnogo veća zastupljenost žena u prikazanom istraživanju očekivana je posljedica dvostruko veće incidencije demijelinizacijskih bolesti u žena. Isto tako, i medijan životne dobi ispitanika odgovara očekivanjima, s obzirom na najveću učestalost demijelinizacijskih bolesti u dobi od 18 do 50 godina (68).

Kako je u objema ispitnim skupinama zastupljenost pušača bila podjednaka, isključen je i mogući utjecaj pušenja kao nezavisne varijable.

Osim što je prvog dana praćenja zabilježena statistički značajna razlika u **učestalosti** glavobolje između dviju ispitnih skupina, tijekom daljnjeg praćenja nije zamijećena statistički značajna razlika između tih skupina.

U objema je ispitivanim skupinama uočena razlika u **intenzitetu** glavobolje petog dana u odnosu na drugi, treći i četvrti dan praćenja. To opažanje s jedne strane tumačimo mogućim spontanom povlačenjem simptoma – što se i inače opaža u nekih bolesnika, no u velikog dijela ispitanika smanjenje intenziteta PPG-a povezujemo s tim što je protokol istraživanja dopuštao uzimanje nesteroidnih analgetika ako bude potrebno (19,32).

U 18 ispitanika koji su ispunili standardne kriterije za dijagnozu PPG-a nije utvrđena statistički značajna razlika u **intenzitetu** glavobolje mjereno prema VAS ljestvici između ispitanika koji su primali placebo i ispitanika koji su primali teofilin, promatrano tijekom svih pet dana.

Osam ispitanika na placebo i trinaest ispitanika na teofilinu nisu uopće iskusili glavobolju tijekom svih pet dana praćenja.

Osim toga nije uvrđena statistički značajna razlika u **broju** ispitanika s mučninom s obzirom na primijenjenu terapiju mjereno prema VAS ljestvici, ni statistički značajna razlika

u **broju** ispitanika s mučninom s obzirom na primijenjenu terapiju mjereno prema ONI ljestvici.

U ispitanika koji su osjećali mučninu nije utvrđena statistički značajna razlika u njezinu **intenzitetu** mjereno prema VAS ljestvici s obzirom na primijenjenu terapiju.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u **intenzitetu** mučnine u odnosu na primijenjenu terapiju mjereno prema ONI ljestvici.

Naknadnom je analizom 18 ispitanika, u kojih se tijekom praćenja pojavila mučnina utvrđen 5,8 puta veći medijan intenziteta mučnine prema VAS-u u ispitanika na placebo nego u ispitanika na terapiji teofilinom. U jedanaest ispitanika na placebo te u deset ispitanika na terapiji teofilinom nije uopće zabilježena pojava mučnine prema VAS ljestvici.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupine ispitanika na placebo i ispitanika na terapiji teofilinom s obzirom na prvu pojavu mučnine prema VAS-u.

Naknadnom analizom rezultata ispitanika s mučninom (ONI ljestvica) nije dokazana statistički značajna razlika između ispitanika na placebo i ispitanika na terapiji teofilinom.

Rezultati prikazanog istraživanja ne potvrđuju tezu o učinkovitosti peroralno primijenjenog teofilina u prevenciji pojave PPG-a ni tezu o njegovoj učinkovitosti u liječenju postojećeg PPG-a.

6. ZAKLJUČAK

Teofilin u peroralnoj dozi od 600 mg na dan, primijenjen tijekom pet dana u slijedu, računajući od dana obavljanja lumbalne punkcije, ne prevenira pojavu postpunkcijske glavobolje.

Teofilin u peroralnoj dozi od 600 mg na dan, primijenjen tijekom pet dana u slijedu računajući od dana obavljanja lumbalne punkcije, ne utječe na intenzitet postojeće postpunkcijske glavobolje.

Teofilin u peroralnoj dozi od 600 mg na dan, primijenjen tijekom pet dana u slijedu, računajući od dana obavljanja lumbalne punkcije, ne utječe na intenzitet i učestalost mučnine u sindromu postpunkcijske glavobolje.

7. SAŽETAK

Lumbalna punkcija (LP) uobičajena je neurološka procedura koja se rabi u dijagnostičke i u terapijske svrhe. Postpunkcijska glavobolja (PPG) razmjerno je česta popratna pojava lumbalne punkcije čija se incidencija kreće u rasponu od 30% do 50% kod dijagnostičkih ili terapijskih lumbalnih punkcija, dok se tijekom provođenja epiduralne anestezije ukoliko se dogodi „incidentalni“ ubod dure učestalost povećava do 80%. Upravo tako velika učestalost tog problema u svakodnevnoj kliničkoj neurološkoj praksi opravdava težnju brojnih kliničkih studija posvećenih prevenciji PPG-a, ili smanjenju njezina intenziteta. Češće navođeni pripravci s potencijalnim učinkom na učestalost i intenzite PPG su lijekovi iz skupine metilksantina, posebice teofilin. Teofilin bi se kao lijek s dobro poznatim farmakodinamskim i farmakokinetičkim svojstvima te predvidivim nuspojavama mogao vrlo jednostavno primjenjivati u prevenciji i/ili liječenju PPG-a, a s obzirom na jednostavnost primijene tog lijeka PPG bi bilo moguće liječiti i u izvanbolničkim uvjetima. Hipotetski, teofilin kompetitivnom neselektivnom inhibicijom fosfodiesteraze, neselektivnim antagonističkim djelovanjem na adenozične receptore te interferiranjem s unosom kalcija u sarkoplazmatsku mrežicu smanjuje kompenzatornu venodilataciju. Osim toga, teofilin stimuliranjem natrijsko-kalijске pumpe uzrokuje povećano stvaranje likvora. Prikazanim mehanizmima teofilin djeluje na dva osnovna prihvaćena patofiziološka mehanizma nastanka PPG-a, što bi trebalo rezultirati rjeđom pojavom i slabijim intenzitetom PPG-a.

Provedeno je dvostruko slijepo randomizirano istraživanje u skupini hospitaliziranih pacijenata u kojih je postavljena indikacija za dijagnostičku lumbalnu punkciju (LP) zbog sumnja na demijelinizacijsku bolest središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Ispitivana je populacija oba spola (27 žena i 12 muškaraca) u dobi od 18 do 50 godina. Ispitanici su, nakon potpisivanja informiranog pristanka, randomizirani u dvije skupine. Njih 17 je (44%) primalo placebo, a 22 (56%) su peroralno primala 300 mg teofilina u obliku tablete s produljenim oslobađanjem dvaput na dan tijekom pet dana uzastopno. Ispitanici su četiri puta dnevno, počevši od prvog dana 30 minuta prije LP-a, procjenjivali intenzitet eventualne glavobolje prema vizualno-analognj ljestvici (VAS-u). Osim toga, ispitanici su bilježili eventualnu pojavu mučnine, i to prema VAS-u te prema upitniku Owerall nausea index (ONI).

Osim što je prvog dana praćenja zabilježena statistički značajna razlika u učestalosti glavobolje između dviju ispitnih skupina, tijekom daljnjeg praćenja nije zamijećena statistički značajna razlika između tih skupina. U objema je ispitivanim skupinama uočena razlika u

intenzitetu glavobolje petog dana u odnosu prema drugom, trećem i četvrtom danu praćenja. To opažanje s jedne strane tumačimo mogućim spontanom povlačenjem simptoma, što se i inače opaža u nekih bolesnika, no u velikog dijela ispitanika smanjenje intenziteta PPG-a povezujemo s činjenicom da je protokol istraživanja dopuštao uzimanje nesteroidnih analgetika ako bude potrebno. Nije uvrđena statistički značajna razlika u broju ispitanika s mučninom s obzirom na primijenjenu terapiju mjereno prema VAS ljestvici, a ni statistički značajna razlika u broju ispitanika s mučninom s obzirom na primijenjenu terapiju mjereno prema ONI ljestvici. U ispitanika koji su osjećali mučninu nije utvrđena statistički značajna razlika u njezinu intenzitetu mjereno prema VAS ljestvici, a ni prema ONI ljestvici s obzirom na primijenjenu terapiju.

Rezultati prikazanog istraživanja ne potvrđuju tezu o učinkovitosti peroralno primijenjenog teofilina u prevenciji pojave PPG-a ni tezu o njegovoj učinkovitosti u liječenju postojećeg PPG-a i prateće mučnine.

PREVENTION AND TREATMENT OF POSTDURAL PUNCTURE HEADACHE WITH PERORAL THEOPHYLLINE

8.SUMMARY

Lumbar puncture (LP) is a common neurological procedure used for the diagnostic and therapeutic purposes. Postdural puncture headache (PDPH) is a relatively common side effect of lumbar puncture with an incidence ranging from 30% to 50% in the case of a diagnostic or therapeutic lumbar puncture. However, if “incidental” dural jab happens, the incidence rises to 80% during epidural anesthesia. A high frequency of this problem in clinical neurology justifies numerous clinical studies devoted to prevention of PDPH or reduction of its intensity. One of the frequently investigated drugs is theophylline, a drug from the group of methylxanthines. Theophylline is a drug with well-known pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, including its side effects, so it could be easily applied in the prevention and / or treatment of PDPH. Since it is very easy to apply theophylline orally, it can be used for PDPH treatment in outpatient facilities.

Our research was conducted with a group of patients hospitalized in the Department of Neurology, Split University Hospital during the period from 1st May of 2011 until 31st March of 2012. The indication for performing diagnostic LP was suspected demyelinating disease of the central or peripheral nervous system. There have been investigated subjects of both genders (27 females and 12 males) aged 18-50. Subjects were randomized into two groups. 17 (44%) patients were receiving placebo, whereas 22 (56%) were receiving orally 300 mg of theophylline as the extended release tablets twice a day for five consecutive days. Neither the patients nor the doctors who were prescribing the drug (or placebo), as well as researchers who have noted the results of the poll were aware of randomization until the end of the study.

Using visual analog scale (VAS) in the range 0-10, subjects have been estimating its headache intensity four times a day - starting from 30 minutes before LP – for the following five days. Furthermore, subjects noted the potential occurrence of nausea using VAS and the "Overall nausea index" questionnaire (ONI).

The statistically significant difference between these groups, with regard to the headache frequency, was found only for the first day of treatment. During the follow-up, there were no statistically significant differences between the same groups.

In both groups, there was a difference in a headache intensity on the fifth day compared to the second, third and the fourth day. This could be due to the spontaneous withdrawal decreased intensity of PDPH associated with the intake of nonsteroid antiinflammatory drugs, which were allowed by the protocol.

Statistically significant difference was not found in the number of subjects with nausea with regard to applied therapy as indicated by VAS. Anyway, there was a significant difference found in the number of subjects with nausea with regard to applied therapy as indicated by the ONI scale.

In subject who reported nausea, there was no significant difference in its intensity indicated by VAS or ONI scale with regards to applied therapy.

The results do not confirm the hypothesis that orally administered theophylline is effective in prevention of PDPH. Also, the research does not verify the effectiveness of the thesis in treating existing PDPH and accompanying nausea.

9. LITERATURA

1. Sakka L, Coll G, Ghazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011;128:309-16.
2. Bulat M, Klarica M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res Rev* 2011;65:99-112.
3. Klarica M. Fiziologija cerebrospinalnog likvora i intrakranijski tlak. U: Judaš M, Kostović I, ur. *Temelji neuroznanosti*. Zagreb: Naklada MD, 1997, str. 213-7.
4. Kes VB, Zavoreo I, Serić V i sur. Recommendations for diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat* 2012;51:117-35.
5. Tumani H, Brettschneider J. Biochemical markers of autoimmune diseases of the nervous system. *Curr Pharm Des* 2012;18:4556-63.
6. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184:101-22.
7. Jesse S, Brettschneider J, Süssmuth SD i sur. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol* 2011;258:1034-41.
8. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:130-45.
9. Trbojević-Cepe M, Vogrinc Z, Brinar V. Diagnostic significance of methemoglobin determination in colorless cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992;38:1404-8.
10. Tumani H, Petzold A, Wick M i sur. Cerebrospinal fluid-based diagnostics of CT-negative subarachnoid haemorrhage. *Nervenarzt* 2010;81:973-9.
11. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2010; 11:871-9.
12. Schwarz U, Schwann C, Strumpf M, Witscher K, Zenz M. Postdural puncture headache: diagnosis, prevention and therapy. *Schmerz* 1999; 13:332-40.
13. Brinar V. Normotenzivni hidrocefalus. Poremećaji cirkulacije likvora. U: Brinar V i sur, ur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009, str. 237-8.
14. Ropper AH, Samuels MA. Special techniques for neurologic diagnosis. U: Ropper AH, Samuels MA, ur. *Adams and Victor's Principles of neurology*. 9. izdanje. McGrawHill, 2009, str 13-9.
15. Kostić V. Indikacije i kontraindikacije za lumbalnu punkciju. U: Kostić V, ur. *Neurologija za studente medicine*. Beograd: Libri Medicorum 2007, str 121.

16. Brinar V. Dijagnostički postupci u neurologiji. U: Brinar V. i sur, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb:Medicinska naklada, 2009, str.237-8.
17. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. Cephalgia 2004; 24 Suppl 1:79.
18. Dripps RD, Vandam LD: Long-term follow-up of patients who recieved 10098 spinal anesthetics. JAMA 1954;156:1486-91.
19. Alstadhaug KB, Odeh F, Baloch FK, Berg DH, Salvesen R. Post-lumbar puncture headache. Tidsskr Nor Laegeforen 2012; 132: 818–21.
20. Wilton NC, Globerson JH, de Rosaryo AM. Epidural blood patch for postdural puncture headache: it's never too late. Anesth Analg 1986;65:895-6.
21. Evans RW. Complications of lumbar puncture. Neurol Clin 1998;16:83-105.
22. Harrington H, Tyler HR, Welch K. Surgical treatment of post-lumbar puncture dural CSF leak causing chronic headache. Case report. J Neurosurg 1982;57:703-7.
23. Lybecker H, Djernes M, Schmidt JF. Postdural puncture headache (PDPH): onset, duration, severity, and associated symptoms. An analysis of 75 consecutive patients with PDPH. Acta Anaesthesiol Scand 1995;39:605-12.
24. Kenazi G, Abdallah F, Dabbous A, Atweh S, El-Khatib M. Headache and nuchal rigidity and photophobia after an epidural blood patch:diagnosis by exclusion of persistent post-dural puncture headache mimicking meningitis. Br J Anaesth 2010;105:871-3.
25. Diaz JH. Epidemiology and outcome of postural headache management in spontaneous intracranial hypotension. Reg Anesth Pain Med 2001;26:582-7.
26. Armon C, Evans RW. Addendum to assessment: Prevention of post-lumbar puncture headaches: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;65:510-2.
27. Ghaleb A, Khorasani A, Mangar D. Post-dural puncture headache. Int J Gen Med 2012; 5:45-51.
28. Levine DN, Rappalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. J Neurol Sci 2001;192:1-8.
29. Bezov D, Lipton RB, Ashina S. Post-dural puncture headache: Part I-diagnosis, epidemiology, etiology and patophysiology. Headache 2010; 50:1144-52.
30. Amorim JA, Valenca MM. Postdural puncture headache is a risk factor for new postdural puncture headache. Cephalgia 2008;28:5-8.

31. Clark JW, Solomon GD, Senanayake PD, Gallagher C. Substance P concentration and history of headache in relation to postlumbar puncture headache: towards prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:681-3.
32. Bezov D, Ashina S, Lipton RB. Post-dural puncture headache: Part II- Prevention, management and prognosis. *Headache* 2010;50:1482-98.
33. Hammond ER, Wang Z, Bhulani N, McArthur JC, Levy M. Needle type and the risk of post-lumbar puncture headache in the outpatient neurology clinic. *J Neurol Sci* 2011;306:24-8.
34. Richman JM, Joe EM, Cohen SR i sur. Bevel direction and postural puncture headache:a meta-analysis. *Neurologist* 2006;12:224-8.
35. Strupp M, Brandt T, Müller A. Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: a randomized prospective study of 600 patients. *J Neurol* 1998 ; 245: 589-92.
36. Sudlow C, Warlow C. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2:CD001790.
37. Basurto OX, Martinez GL, Sola I, Bonfill CX. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD007887.
38. Hess JH. Post dural puncture headache, a literature review. *AANAJ* 1991; 59: 549-55.
39. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Munoz L, Quintero RA, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 7: CD009199.
40. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: Pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003;91:718-21.
41. Kleine-Bruggeney M, Kranke P, Stamer UM. Prophylaxis and therapy of postdural puncture headache-a critical evaluation of treatment options. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011;46:516-24.
42. Halker RB, Demaerschalk BM, Wellik KE i sur. Caffeine for the prevention and treatment of postdural puncture headache: debunking the myth. *Neurologist* 2007;13:323-7.
43. Yücel A, Ozyalcin S, Talu GK, Yücel EC, Erdine S. Intravenous administration of caffeine sodium benzoate for postdural puncture headache. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:51-4.
44. Bussone G, Tullo V, d' Onofrio F i sur. Frovatriptan for the prevention of postdural puncture headache. *Cephalgia* 2007;27:809-13.

45. Boonmark P, Boonmark S. Epidural blood patching for prevention and treatment of post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ;1:CD001791.
46. Thoennissen J, Herkner H, Lang W, Domanovits H, Laggner AN, and Müllner M. Does bed rest after cervical or lumbar puncture prevent headache? A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;165:1311-16.
47. Lin W, Geiderman J. Myth: fluids, bed rest, and caffeine are effective in preventing and treating patients with post-lumbar puncture headache. *West J Med* 2002;176:69-70.
48. Erol DD. The analgesic and antiemetic efficacy of gabapentin or ergotamine/caffeine for the treatment of postdural puncture headache. *Adv Med Sci* 2011;56:25-9.
49. Zenciri B. Postdural puncture headache and pregabalin. *J Pain Res* 2010;3:11-4.
50. Connelly NR, Parker RK, Rahimi A, Gibson CS. Sumatriptan in patients with postural puncture headache. *Headache* 2000;40:316-9.
51. Sheen MJ, Ho ST. Mirtazepin relieves postural puncture headache. *Anesth Analg* 2008; 107:346.
52. Gupta S, Agrawal A. Postural puncture headache and ACTH. *J Clin Anesth* 1997; 9:258.
53. Katyal J, Gupta Y K. Dopamine release is involved in antinociceptive effect of theophylline. *Int J Neurosci* 2012;122:17-21.
54. Mokri B. Headaches caused by decreased intracranial pressure: diagnosis and management. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:319-26.
55. Feuerstein TJ, Zeiders A. Theophylline relieves headache following lumbar puncture. Placebo-controlled, double-blind pilot study. *Klin Wochenschr* 1986;64:216-8.
56. Camann WR, Murray RS, Mushlin PS, Lambert DH. Effects of oral caffeine on postdural puncture headache. A double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 1990;70:181-4.
57. Baumgarten RK. Should caffeine become the first line treatment for post dural puncture headache. *Anesth Analg* 1987; 66: 913-22.
58. Ergün U, Say B, Ozer G i sur. Intravenous theophylline decreases post-dural puncture headaches. *J Clin Neurosci* 2008; 15:1102–4.
59. Sandesc D, Lupei MI, Sirbu C, Plavat C, Bedreag O, Vernic C. Conventional treatment or epidural blood patch for the treatment of different etiologies of post dural puncture headache. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005; 56:265-9.
60. Frank RL. Lumbar puncture and post-dural puncture headaches: Implications for the emergency physician. *J Emerg Med.* 2008; 35:149–57.

61. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J* 2006;82:713-6.
62. Diaz JH. Permanent paraparesis and cauda equina syndrome after epidural blood patch for postdural puncture headache. *Anesthesiology* 2002;96:1515-7.
63. Choi A, Laurito CE, Cunningham FE. Pharmacologic management of post dural puncture headache. *Ann. Pharmacother* 1996; 30: 831-9.
64. Souron V, Hamza J. Treatment of postdural puncture headaches with colloid solutions: an alternative to epidural blood patch. *Anesth Analg* 1999; 89: 1333-4.
65. Gladson JP, Nelson K, Patel N, Dodick DW. Spontaneous CSF leak treated with percutaneous CT-guided fibrin glue. *Neurology* 2005;64: 1818-19.
66. Mokri B. Low cerebrospinal fluid pressure syndromes. *Neurol Clin* 2004;22:55-74.
67. Schievnik WI, Morreale VM, Atkinson JL, Meyer FB, Piepgras DG, Ebersold MJ. Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *J Neurosurg* 1998;88:243-6.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Splitu 16. svibnja 1971. gdje sam završio osnovnu i srednju školu 1989. godine. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu (studij u Splitu) diplomirao sam u rujnu 1996. Pripravnički staž obavljao sam u KBC-u Split i Domu zdravlja Split prema dvogodišnjem programu ,nakon čega sam u studenom 1999. položio državni ispit. Tijekom pripravničkog staža te nakon polaganja državnog ispita radio sam kao liječnik u sportskim klubovima i košarkaškoj juniorskoj reprezentaciji Hrvatske. Zbog doprinosa hrvatskim sportskim uspjesima odlikovan sam od Predsjednika Republike Hrvatske Redom hrvatskog trolista 1999. godine. Kao liječnik opće/obiteljske medicine radio sam u Korenici i Splitu. Od 2001. do 2006. godine radio sam kao stručni suradnik u farmaceutskoj tvrtki Roche, nakon čega sam započeo rad u KBC-u Split kao specijalizant neurologije. 2009. godine završio sam Specijalistički poslijediplomski studij „Klinička neurologija” na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a 2004. godine završio sam Poslijediplomski znanstveni studij „Temeljne i kliničke medicinske znanosti” na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Specijalistički ispit iz neurologije položio sam u Zagrebu 6. prosinca 2010. Zaposlen sam kao specijalist neurolog u Klinici za neurologiju KBC-a Split. Tijekom specijalizacije neurologije, a i kao specijalist, sudjelovao sam u više kliničkih istraživanja u području moždanog udara i intenzivne neurologije. Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog neurološkog društva HLZ-a, Hrvatske udruge zdravstvenih djelatnika u košarci i Hrvatske liječničke komore.