

# Primaarsete peavalude krooniliseks muutumine ja sellega seotud probleemid

Viktor Brin<sup>1</sup>, Mark Braschinsky<sup>2</sup> –  
<sup>1</sup>Viljandi Haigla, <sup>2</sup>TÜ närvikliinik

**Võtmesõnad:** migreen, krooniline igapäevane peavalu, ravimite liigtarbimisest tingitud peavalu

**Migreen on krooniline haigus, mille väljenduseks on perioodilised peavaluhood. Hoogudevahelisel perioodil säilib kalduvus reageerida erinevatele teguritele migreenihooga, mis võib oluliselt halvendada elukvaliteeti. Lisaks võib migrenoosel protsessil olla kliiniliselt progresseeruv iseloom ja kujuneda välja krooniline migreen – krooniline igapäevane peavalu sündroom, mille levinumateks riskiteguriteks on rasvumine, kofeiini liigtarbimine ja psühhoeemotsionaalne stress, kuid kõige olulisem valuvastaste ravimite liigtarvitamine. Ravimite liigtarbimisest tingitud peavalu sisaldab nii raske peavalusündroomi kui ka ravimisõltuvuse tunnuseid ning on erakordselt raviresistentne. Teraapias on obligatoorne võõrutamine pidevalt tarvitatavatatest valuvaigistitest ning samal ajal rakendatakse nii sümptomaatilist ravi võõrutussündroomi leevendamiseks kui ka preventiivset ravi krooniliste valude ärahoidmiseks.**

Kroonilise valu probleem püsib aktuaalsena ning olulise osa sellest moodustab kroonilise iseloomu omandanud peava-

lu. 1999. aastal ilmunud artiklis on antud lühiülevaade sel ajal aktsepteeritud seisukohtadest (1). Vahepeal on teadmised krooniliste peavalude patofüsioloogiast oluliselt avardunud, on muutunud nende käsitlus rahvusvahelises peavalude klassifikatsioonis (*International Classification of Headache Disorders, 2nd ed; ICHD-II*) (2). Krooniliste peavalude all kannatavate patsientide arstlik käsitlus on samuti läbi teinud olulise arengu. ICHD-II tunnistab üle kahekümne kroonilise peavalu tüübi, kuid käesolevas artiklis peatume eeskätt migreenist lähtunud kroonilisel peavalul.

## KROONILINE IGAPÄEVANE PEAVALU KUI MIGREENI TÛSISTUS

Seni oli laialt levinud tendents pidada migreeni healoomuliseks episoodiliseks häireks. Samas on teada, et ka hoogudevahelisel perioodil säilib kalduvus reageerida erinevatele teguritele migreenihooga, mis võib oluliselt halvendada elukvaliteeti (3). Seejuures võtab nii mõnelgi migreeni all kannatajal migrenoosne protsess kliiniliselt ajas progresseeruva iseloomu. See väljendub aina sagenevatest atakkidest kuni olukorrani, mil peavaluga päevi on rohkem kui valuvabu. Kujunevat olukorda nimetatakse krooniliseks migreeniks (KM) ning ICHD-II järgi on tegemist migreeni tüsistusega (2). Samas klassifikatsioonis ei leidu sageli kirjanduses kasutatavat mõistet – krooniline igapäevane peavalu (KIP). Selle seletuseks on asjaolu, et KIP puhul on tegemist mitte eraldiseisva haiguse,

vaid sündroomiga. Igapäevases kliinilises töös esineb seda aga sageli: epidemioloogiliste andmete alusel võib välja lugeda, et KIP all kannatab umbes 4% läänemaailma inimestest ning haigus võib välja kujuneda migreenist, episoodilisest pingetüüpi peavalust ning harvem teistest peavalu vormidest (4).

Primaarset peavalu võib pidada krooniliseks, kui peavalu esineb vähemalt 15 päeval kuus ja niimoodi vähemalt 3 kuu vältel. Migreeni korral KIP-sündroomi tekkimise üks võimalik mehhanism on seotud migreeni transformatsiooniga: haigus omandab igapäevase või peaaegu igapäevase ajalise mustrit, mis kohati võib meenutada kroonilist pingetüüpi peavalu, ning millega kaasuvad erineva intensiivsusega migreenihood. ICHD-II täiendatud kriteeriumide kohaselt nimetatakse migreeni krooniliseks juhul, kui vähemalt 3 kuu vältel esineb peavalu (mitte ainult migreenooset!) 15 päeval ning lisaks on olnud vähemalt 8 migreenihoogu (5).

Præguseks on kindlaks tehtud teatud hulk riskitegureid, mis soodustavad KMi tekkimist. Neist laialt levinud on rasvumine, kofeiini liigtarbimine ja psühhoemotsionaalne stress, kuid kõige olulisemaks migreeni krooniliseks muutumise teguriks on ravimite liigtarvitamine (6).

#### **MIGREENI PROGRESSEERUMISE TEADAOLEVAD MEHHAANISMID**

Ajuveejuha ümbritsev hallaine (*periaqueductal grey matter* ehk PAG) on seotud valuvastase võrgustikuga, kontrollides valu ning tagades endogeenset analgeesia. See on tihedalt seotud kolmiknärviga sabatumaga. PAG moduleerib migreenihoogusid puuduliku kontrolli kaudu trigeminovaskulaarsüsteemi üle, mida juba aastakümneid tuntakse kui migreeni patogeneesi keskset süsteemi. On leitud suurenenud rauasisaldus PAGs kroonilise igapäevase peavalu korral – liigne raua akumulatsioon on PAG funktsionaalse häire biomarker (3).

On näidatud, et rohkem kui 70%-l migreeni all kannatajatest kujuneb nn tsentraalne sensitiseerimine, mille kliiniliseks avalduseks on allodüünia (eriti pea ja õlavöötme piirkonnas) – olukord, kui alalävine ärritus kutsub esile valuastingu (7). Arvatakse, et juba mainitud PAG kahjustus on tsentraalse sensitiseerimise tagajärg. Allodüünia esinemine korreleerub migreeni sageduse ja raskusega.

#### **RAVIMITE LIIGTARBIMISEST TINGITUD PEVALU**

Neuroloogi ambulatoorses töös torkab silma, et saagenud peavalude tõttu arsti poole pöörduv patsient on tavaliselt juba kasutanud suures koguses erinevaid valuvaigistavaid preparaate. Ravimite liigtarbimisest tingitud peavalu (ingl *medication overuse headache*, MOH) on aga KIP variant, mis oma olemuselt sisaldab nii raske peavalusündroomi kui ka ravimisõltuvuse tunnuseid (8). Eriti suure riskiga tegevuseks, mis põhjustab MOH väljakujunemise, peetakse opiaatide (k.a kodeiini) ning kombinatsioonipreparaatide sümptomaatilist kasutamist peavalu ravis. Veelgi ebasoodsam on lisaks analgeetikumidele bensodisepiinide krooniline tarvitamine. Euroopas ja Põhja-Ameerikas kannatab MOH all umbes 1–2% üldrahvastikust ja 0,5% noorukitest ning MOH põhjustavatest ainetest on esikohal triptaanid (9). Meie praktikas triptaanide laialdast kasutamist piirab nende suhteliselt kõrge maksumus.

Positronemissioontomograafilistel (PET) uuringutel on MOH-patsientidel leitud hüpometabolism mediaalses orbitofrontaalses ajukoos. Analoogne muutus on leitud ka peavaludega mitteseotud ainesõltlastel (10).

ICHD-II võimaldab diagnoosida MOHd juhul, kui

- peavalu esineb vähemalt 15 päeval kuus,
- esineb regulaarne ühe või mitme analgeetilise vahendi liigtarvitamine vähemalt 3 kuu vältel,

- vaatamata valuvaigistite annuse suurendamisele peavalu sündroom pigem süveneb (s.t hood sagenevad ja/või hoogudevahelisel perioodil peavalu ei kao).

MOH võib olla lihtne või kompleksne. Komplekssus sisaldab endas mitmepõhjuslikkust: pikaajaline opioidide ja/või kombineeritud valuvaigistite kasutamine, psühhiaatriline komorbiidsus (k.a piiripealne isiksus), varasem või samal ajal esinev sõltuvus teistest ainetest ning MOH ägenemised anamneesis. Kõiki nimetatud seisundeid võib pidada MOH riskiteguriteks.

### **KROONILISE MIGREENI JA RAVIMITE LIIGTARBIMISEST TINGITUD PEAVÄLU RAVI**

Tegemist on erakordselt raviresistentse patoloogiaga: MOH „ägenemisi“ ehk analgeetikumide taastarvitamist selle diagnoosiga inimestel esineb kuni 71%-l (11).

Episoodilise migreeni all kannatavale patsiendile tuleb selgitada hoogude sagedamisega seotud ohte, eeskätt migreenosse protsessi krooniliseks muutumist. Sellest tulenevalt peab patsient mõistma preventiivse ravi vajalikkust (9). Preventiivse ravi põhimõtteid oleme kirjeldanud varem (12). Lisaks on viimastel aastatel mitmed ravimiuuringud näidanud topiramaadi efektiivsust migreeni krooniliste vormide korral (13).

Igal konkreetsel juhul tuleb välja selgitada kasutatavate valuvaigistite koostis, annus, nende tarvitamise profiil. Oluline on komorbiidsus (psühhiaatrilised probleemid; üldsomaatilised haigused, mis nõuavad mittesteroidsete põletikuvastaste ja teiste ravimite pidevat tarvitamist; ebasoodne psühhosotsiaalne foon jms). Kui inimene pöördub arsti poole juba väljakujunenud KIP-sündroomiga, siis peaaegu alati kaasub ravimite liigtarbimine, mis küll ei pruugi iga kord vastata MOH kriteeriumitele. Kroonilise primaarse peavalu menetlemisel on obligatoorne haige võõrutamine pidevalt tarvitatavatest valuvaigistitest (9). Seda on raske teostada, kuna harjumuspärase vahendi ärajätmine

kutsub esile peavalude ägenemise ja muu sellega kaasuva düskomforti (sarnasus ainesõltuvusega on siin ilmne) (8, 14). Võõrutamist on tõhusam läbi viia statsionääris. Võõrutussündroomi leevendamiseks kasutatakse neuroleptikume, lühikest aega trankvillisaatoreid, magneesiumipreparaate, infusioonravi. Soodsalt mõjub lühiajaline prednisoloonikuur (15).

Samal ajal alustatakse preventiivset ravi, seejuures on valikravimiks antikonvulsandid (14). Oma kindel koht on amitriptüliinil, eriti kui lisandub väljendunud pingetüüpi peavalu (16).

Mõnede autorite soovitude järgi võib teatud juhtudel soovitada järk-järgult vähendada valuvaigistite annuseid (4), vahetada liitanalgeetikumid lihtsatega, kuid nendes küsimustes puudub üldaktsepteeritud ühene seisukoht.

Primaarsete peavalude patogeneesi lüüks on paljudel juhtudel ka kaelastruktuurid ning siis on õigustatud suure kuklanärvi perineuraalsed blokaadid (17).

### **HAIGUSJUHT**

Vastuvõtule pöördus 46 a naine, kes on peavalude all kannatanud aastakümneid. Alguses esinesid episoodilised peavalud pikkade valuvabade intervallidega, viimastel aastatel tekkisid peavalud oma maksimaalses tugevuses juba varahommikuti ärgates: valu oli esialgu lokaliseerunud oimupiirkonda, kusjuures oli nii ühe- kui mõlemapoolne, ning levis seejärel kiiresti üle terve pea. Alati on kaasunud iiveldus ja oksendamine ning viimasel ajal lisandunud düskomfort kaelalihastes. Valu esineb umbes 1–2 korda nädalas, kuid ka hoogudevahelised perioodid ei ole enam valuvabad, vaid esineb pidev difuusne surve meenutav peavalu lühiajaliste sööstudega oimupiirkonnas. Valud tugevnevad juba väikese füüsilise pingutuse korral, eriti kummargil asendis ning seoses psühhomotsionaalse stressiga. Analgeetikumide tarbimine on muutunud peaaegu igapäevaseks, juba pikemat aega on tarvi-

tanud kombinatsioonipreparaate, mis sisaldavad paratsetamooli ja kodeiini. Tugevate valuhoogude kupeerimiseks on korduvalt pöördunud erakorralise meditsiini osakonda, kust saadud ravi pole alati tõhus olnud. Preventiivset ravi pole seni patsiendile soovitatud, probleemi olemust pole selgitatud. Objektiivselt neuroloogilist koldeleidu ei esinenud. Orgaanilise patoloogia välistamiseks on patsiendile tehtud kompuutertomograafiline peauring, mis olnud normis.

Seega on tegemist KIP-sündroomiga, mis kujunes välja aurata migreeni krooniliseks muutumise teel, ning MOHga. Patsiendile selgitati olukorda ning raviks loobuti analgeetikumidest ning alustati preventiivset ravi metoprolooli ja amitriptüliiniga. Juba esimese ravinädala lõpuks lakkasid igapäevased peavalud. Nii head ja kiiret ravitulemust on tavaliselt ambulatoorselt saavutada suhteliselt raske, kuna reeglina jääb täitmata edukate ravi üks põhilisi tingimusi – täielik loobumine analgeetikumidest. Patsient jätkab edasist ambulatoorset koostööd raviarstiga.

## KOKKUVÕTE

Juba praeguste teadmiste tasemel on alust väita, et KM kujutab endast orgaanilist

KNSi haigestumist. Migreeni mehhanismide tundmine annab alust vaadelda seda mitte lihtsa episoodilise häire, vaid kroonilise haigusena episoodiliste manifestatsioonidega. Sellest tuleneb tavapärasest erinev suhtlemine migreeni all kannatavate inimestega, kui peab selgitama haiguse krooniliseks muutumisega seotud riske. Tuleb vältida kergekäelist ja pinnapealset suhtumist probleemi, eeskätt selles osas, mis puudutab ravimite liigtarbimist, kuna tegemist on migreeni krooniliseks muutumise soodustava teguriga. Arstlik tegevus peab olema suunatud krooniliseks muutumise vältimisele, k.a korrektnete ja õigeaegne reageerimine migreenihoogude sagenemisele. Kuna patsiendid jõuavad neuroloogi juurde sageli juba väljakujunenud KIPga ning tavaliselt ravimite liigtarbijatena, on ülimalt oluline perearsti õigeaegne selgitustöö. Ka väljakujunenud KIP ravi peab olema aktiivne. Tuleb arvestada, et KIP-sündroomi ravitulemused pole kuigi head. Seetõttu on tähtis parandada nii patsientide kui ka selle probleemiga kokkupuutuva te arstide ja proviisorite teadlikkust.

*Mark.Braschinsky@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

1. Brin V. Krooniline igapäevane peavalu. Eesti Arst 1999;78(3):249–52.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004;24(Suppl 1):S9–160.
3. Bigal M, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache 2008;48(1):7–15.
4. de Filippis S, Salvatori E, Farinelli I, et al. Chronic daily headache and medication overuse headache: clinical read-outs and rehabilitation procedures. Clin Ter 2007;158(4):343–7.
5. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006;26:742–6.
6. Rains JC. Chronic headache and potentially modifiable risk factors screening and behavioral management of sleep disorders. Headache 2008;48(1):32–9.
7. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol 2000;47(5):614–24.
8. Radat F, Creac'h C, Guegan-Massardier E, et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. Headache 2008;48(7):1026–36.
9. Katsarava Z, Jensen R. Medication overuse headache: where are we now? Curr Opin Neurol 2007;20(3):326–30.
10. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. Brain 2006;129(Pt 2):543–50.
11. Lake AE 3rd. Screening and behavioral management: medication overuse headache – the complex case. Headache 2008;48(1):26–31.
12. Kaasik A-E, Brin V. Peavaluga patsient arsti vastuvõtul. Eesti Arst 2005;84(2):115–25.
13. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, et al. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. Headache 2007;47(1):13–21.
14. Coskun O, Ucler S, Cavdar L, et al. Effect of valproic acid on withdrawal therapy in patients with overuse of chronic daily headache medications. J Clin Neurosci 2007;14(4):334–9.
15. Pageler L, Katsarava Z, Diener HC, et al. Prednisone vs. placebo in withdrawal therapy following medication overuse headache. Cephalalgia 2008;28(2):152–6.
16. Tarasova SV, Amelin AV, Skoromets AA. Fluvoxamine, amitriptyline and transcranial electrostimulation of the brain in the treatment of chronic daily headache. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2008;108(6):43–6.
17. Afridi S, Shields KG, Bhola R, et al. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. Pain 2006;122(1–2):126–9.

**SUMMARY**

---

**Chronification of primary headache and related problems**

---

Migraine is a chronic disorder with periodic headaches. Between attacks the tendency to react to different factors with migraine headaches is retained, which significantly reduces quality of life. In addition, migrainous process can become progressive. Chronic migraine can develop as a complication of migraine. Chronic daily headache (CDH) as a syndrome can also originate from tension-type headache or rarely from other primary headaches. The most frequent risk factors for developing

CDH are obesity, overuse of caffeine and psychoemotional stress, but most important is medication overuse. Medication overuse headache (MOH) is a form of CDH which by nature includes the signs of both headache and addiction. This disorder is particularly resistant to treatment. Discontinuation of analgesics is obligatory but it is hard to achieve due to initial worsening of headaches and other related symptoms. Use is made of symptomatic treatment as well as treatment for chronic headaches.