

## UUED VÕIMALUSED PEAVALU RAVIS

Migreen ja kobarpeavalu on kliinilises praktikas sageli ette tulevad primaarsed peavalud, haarates keskmiselt 16% rahvastikust migreeni ja 0,2% kobarpeavalu puhul. Ehkki profülaktiliste ravimite ja valuhooravimite arsenal on lai, alluvad nimetatud peavalude kroonilised vormid ravile sageli raskesti. Peavalu patofüsioloogia parem mõistmine viimastel aastatel tehtud avastustele toetudes on viinud uute, paljulubavate ravimeetodite väljatöötamiseni. Lootustandvaid tulemusi on saadud kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) retseptori antagonistide, CGRP ja selle retseptori vastu suunatud antikehade ning neuromodulaatorsete meetoditega.

### CGRP RETSEPTORI ANTAGONISTID JA ANTIKEHAD MIGREENI RAVIS

Kaltsitoniini geeniga seotud peptiid on 37 aminohappest koosnev neuropeptiid, mida talletatakse peamiselt perivaskulaarsetes sensoorsetes närvikiududes ja mis on oma mõjusa vasodilatatoorse aktiivsusega erinevate südame-veresoonkonda haaravate füsioloogiliste ja patoloogiliste protsesside juures oluline. Lisaks võimalikule veresooni laiendavale toimele on CGRP näidatud olevat lähedalt seotud migreenile iseloomuliku peavaluni viiva sündmusteahelaga. Seetõttu loodetakse suurimat läbimurret nii episoodilise kui ka kroonilise migreeni ravis just CGRP aktiivsust blokeerivate ravimite kasutuselevõtust.

Vastupidi laialdaselt levinud arusaamale ei ole migreeni otseseks tekkepõhjuseks vasodilatatsioon ise. Migreenihoo ajal tajutav peavalu arvatakse olevat seotud kolmiknärvi notsitseptiivsete sensoorsete kiududega, mis innerveerivad

meningeaalseid veresooni. Need aferentsed kiud sisaldavad vasoaktiivseid peptiide, sealhulgas CGRPd, mis vabanevad kolmiknärvi ganglioni aktiveerumisel. CGRP seondub seejärel vastavate retseptoritega, põhjustades vasodilatatsiooni, neurogeenset põletikku ja valu. CGRP olulist rolli migreeni tekkemehhanismis toetab migreeniga sarnase peavalu teke migreenihaigetel CGRP infusiooni järel. Lisaks on näidatud, et migreeni ajal on CGRP plasma kontsentratsioon märkimisväärselt suurenenud ja normaliseeritav triptaanide manustamisega. Siinkohal tuleks aga märkida, et ühes 2005. aastal avaldatud uuringus leiti CGRP suurenenud ja normaliseeritav triptaanide manustamisega. Siinkohal tuleks aga märkida, et ühes 2005. aastal avaldatud uuringus leiti CGRP suurenenud ja normaliseeritav triptaanide manustamisega. Siinkohal tuleks aga märkida, et ühes 2005. aastal avaldatud uuringus leiti CGRP suurenenud ja normaliseeritav triptaanide manustamisega.

CGRP retseptori vastandtoime kontseptsioonist migreeni ravis räägiti esimest korda juba 1980. aastate lõpus. Nüüdseks on lõppenud mitme potentsiaalse CGRP-retseptori antagonistide II ja III faasi uuringud. Erinevalt praegu saada olevatest migreenispetsiifilistest ravimitest triptaanidest ei põhjusta CGRP aktiivsust inhibeerivad ravimid vasokonstriksiooni ja see võimaldab neid kasutada patsientidel, kellel triptaanid on siiani südame-veresoonkonnahaiguste tõttu vastunäidustatuks osutunud. Ehkki CGRP ja CGRP retseptorite antagonistid on näidanud triptaanidega võrreldavat kliinilist efekti ja head taluvusprofiili, on pidurit nende jõudmisel kliinilisse praktikasse tõmmanud CGRP retseptori antagonistide hepatotoksilisus.

Alternatiivse lahendusena väikesemolekulilistele antagonistidele on arendamisel CGRP ja selle retseptori vastu suunatud antikehad, mis ennetavad sihtmärgiga seondudes

kolmiknärvide aktivatsiooni. 2008. aastal avaldatud uuringus leiti, et CGRP antikehad pärssivad neurogeenset vasodilatatsiooni, kuid neil ei ole toimet südame löögisagedusele või vererõhule. Ravimi toime tekkis 1–2 tunni möödudes süstest ning toime keskmine kestus oli 7 päeva. Selline aeglase algusega, kuid pikaajaline pärssimine annab võimaluse kasutada antikehi migreeni preventiivsete ravimitena.

Praegu on käimas mitmed II ja III faasi uuringud erinevate monokloonsete antikehadega. Siiani avaldatud tulemused näitavad tõhusust ja head talutavust (1).

### NEUROMODULATSIOON KROONILISTE PEAVALUDE RAVIS

Erinevalt CGRP pidurdamisele keskenduvatest ravimeetoditest, mis raviklassina veel kasutusluba saanud ei ole, on invasiivseid ja mitteinvasiivseid neuromodulaatorsete meetodeid peavalu ravis kasutatud juba alates 1990. aastate lõpust, mil avaldati esimesed publikatsioonid aju süva-stimulatsiooni ja miniinvasiivse suure kuklanärvi stimuleerimise tõhususe kohta krooniliste peavalude ravis. Enamasti on neuromodulatsioon ravimeetodina kasutusel eelkõige ravile raskesti alluvatel juhtudel.

Invasiivsetest neuromodulaatorsetest meetoditest on praktikas praeguseks kõige tugevamalt kanda kinnitanud suure kuklanärvi stimuleerimine, mis on mitmetel uuringutel olnud tõhus kroonilise migreeni, aga ka kobarpeavalu ja mitmete teiste valuvormide puhul. Ravis kasutatakse seadet, mis koosneb kuklanärvide poolt innerveeritava peanaha alla implanteeritavast elektroodist ja kõhu, rinnaku või selja naha alla paigaldatavast impulsi-generaatorist. Peavalu vähendav toime arvatakse põhinevat madalsagedusliku elektrilise stimulatsiooni võimel pidurdada valuaistingu vastu-

võtmist. Ehkki seadmest tulenevad riskid on suhteliselt sagedased, on suure kuklanärvi stimuleerimine tagaplaanile lükanud seni esimese invasiivse ravi valikuna kasutusel olnud aju süvastimulatsiooni.

Nüüdseks on korraldatud kolm juhulikustatud platseebokontrolliga uuringut suure kuklanärvi stimuleerimise kohta kroonilise migreeni patsientidel ning mitmeid avatud uuringuid autonoomsete kolmiknärvineuralgiatega patsientidel. Neist esimesena avaldatud ONSTIMI (*Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Intractable Chronic Migraine*) uuringus, kuhu kaasati refraktoorse kroonilise migreeniga patsiendid, leiti hea ravitoime 39%-l kohandatava ning 6%-l ettemääratud stimulatsiooniga patsientidest. St. Jude'i seadmega tehtud ja hiljuti avaldatud avatud faasi uuringu tulemused näitasid peavalupäevade keskmise arvu vähenemist 6,7–7,7 päeva võrra kuus ja peaaegu pooltel patsientidest kahanes peavalu intensiivsus hinnanguliselt enam kui 50%. Viimase, PRISMI (*Precision Implantable Stimulator for Migraine*) uuringu tulemusi ei ole täies mahus veel avaldatud, kuid esialgsed tulemused näitavad oluliselt väiksemat kõrvaltoimete sagedust kui eelnevad uuringud (2).

Episoodilise migreeni profülaktilises ravis on positiivseid tulemusi saadud transkutaanse supraorbitaalnärvi stimuleerimisega (tSNS, Cefaly®). Suurimal siiani korraldatud juhulikustatud topeltpimedal uuringul tSNS-iga, kuhu oli kaasatud 67 episoodilise migreeniga patsienti, suudeti näidata vaid tagasihoidlikku peavalupäevade arvu vähenemist kuu jooksul, kuid võrreldes platseeboga oli tSNS-i kasutajate hulgas oluliselt enam neid patsiente, kellel vähenes peavalupäevade arv vähemalt 50% (vastavalt 12,1% platseeb- ja 38,1% tSNSi-rühmas). tSNS-i suurimaks plussiks võrreldes medikamentoosse raviga on selle ohutus ja hea talutavus – kergeid ja mööduvaid kõrvaltoimeid kirjeldati vähem kui 5%-l seadme kasutajatel.

Vastukaaluks eelnimetatud kirurgilist sekkumist eeldavatele meetoditele näib viimaste aastate trend olevat, et võetakse kasutusele mitteinvasiivsed transkutaansed neuromodulatsiooni võimalused. Mõõdukat tõhusust on näidanud *vagus*-närvi stimuleerimine erinevate krooniliste primaarsete peavalude hoo- ja profülaktilises ravis. Meetodi kasutamist on seni piiranud probleemid implanteeritavate elektroodide vahetamise ja eemaldamisega. Uudse meetodina on kasutusele võetud transkutaanne *vagus*-närvi stimuleerimine (tVNS, gammaCore®), mida teostatakse seadme asetamisel kaelale ning mis kõrvaldab seega elektroodide implanteerimise vajaduse. VNSi toime põhineb kortikaalselt leviva depressioonilaine levimise pidurdamisel. Akuutse peavaluepisoodi raviks tVNS-i meetodil soovitatakse 6minutilist stimulatsiooni, peavalu ennetamiseks tuleks *vagus*-närvi stimuleerida iga päev 3 korda 4minutiliste intervallidena. tVNS-i suureks eeliseks kasutamishõlpsuse kõrval on selle soodne ohutusprofiil. Kõrvaltoimed on harvad ja kerged: kirjeldatud on köha, hääle kähedust, düspnoed ja häälepaelte pareesi.

Transkraniaalne magnetstimulatsioon (TMS) on peamiselt migreeni ravis kasutatav mitteinvasiivne ravimeetod. Protseduuri tegemiseks paigaldatakse koljule seade, mis genereerib magnetvälja, mis siis ühe või mitme järjestikuse impulsiina ajju suunatakse. Stimulatsiooni toime sõltub kasutatavast režiimist: ühekordne magnetimpulss (*single impulse TMS*, sTMS) põhjustab neuroni depolarisatsiooni stimuleeritava piirkonna neokorteksis; korduv stimulatsioon (*repetitive impulse TMS*, rTMS) mõjutab neuronaalset erutatavust ning on pikemaajalise toimega, avaldades mõju ka pärast stimuleerimise lõppemist. Impulsi sagedus, tugevus, kestus ja intervall on muudetavad. Seade salvestab ravikuurid integreeritud peavalupäevikusse, mida on hiljem võimalik kasutada peavalude esinemismustri kindlakstegemiseks ja

peavalusid esile kutsuvate tegurite tuvastamiseks. Ühekordset magnetimpulssi on kliinilises praktikas kasutatud juba üle 30 aasta. Meetod on osutunud hästi talutavaks (kõrvaltoimetenähtena on kirjeldatud kerget lühiajalist pearinglust ja tinnitust) ning ohutuks, mistõttu sobib see hästi kasutamiseks ka näiteks rasedatel. TMSi kasutamise vastunäidustused on epilepsia; metallist objektide esinemine peas, kaelas või ülakehas ning implanteeritud lisaseadmed rindkeres või sellest kraniaalsemal.

Ajavahemikul 2011–2014 Suurbritannias korraldatud uuringul 190 nii episoodilise kui ka kroonilise migreeniga patsiendi hulgas kirjeldas 3 kuu möödudes sTMS-i kasutamise alustamisest valu vähenemist 62% patsientidest. Lisaks leiti migreeniga seotud sümptomite vähenemist, sh vähenes iiveldus 52%-l, fotofobia 55%-l, fonofobia 53%-l küsitletutest. Peavalupäevade arv ühe kuu jooksul oli 3 kuu möödudes vähenenud episoodilise migreeniga patsientidel 12-lt 9-ni ning kroonilise migreeniga patsientidel 24-lt 16-ni (3).

Muudest neuromoduloorsetest peavalu ravimeetoditest, mis pole küll siiani võrreldes eeltoodutega nii head mõju näidanud, uuritakse praegu veel transkutaanset perifeersetel närvide stimulatsiooni ning sfenopalatiinganglioni stimuleerimist.

### KIRJANDUS

1. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:193–9.
2. Robbins MS, Lipton RB. Transcutaneous and percutaneous neurostimulation for headache disorders. *Headache* 2016; doi:10.1111/head.12829.
3. Jürgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: neurostimulation in headache. *Cephalalgia* 2013;33:8512–25.



**Sandra Mallene –**  
TÜ kliinilise meditsiini instituudi närvikliinik