

Migreeni hooravi Eestis vajab korrastamist

Viktor Brin^{1,3}, Kati Toom^{2,3}, Mark Braschinsky^{2,3}

Migreen on üks sagedasemaid arstiabi otsimise põhjuseid esmatasandil, ambulatoorses neuroloogilises töös, kiirabis ja erakorralise meditsiini osakondades. Migreeni ravi peab arvestama patsiendi individuaalset haiguspilti ja lähtuma olemasolevatest rahvusvahelistest ravijuhenditest. Kerge kuni mõõduka intensiivsusega migreenihoo korral on eelistatud suukaudsed lahustuvad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPV) või paratsetamool. Kui migreenihood sellisele valuvaigistamisele ei allu või on tegemist algselt tugevate hoogudega, on näidustatud triptaanide kasutamine. Metoklopramiidi või kofeiini samaaegne kasutamine võib suurendada ravi efektiivsust. Erakorralistes tingimustes tuleb eelistada ravimite parenteraalset manustamist, vajaduse korral kasutada glükokortikosteroide. Hoolimata sellest et mujal maailmas on olemas migreenihoo tõhusad ravivõimalused, pole mõnede ravimite või ravimivormide kättesaadavus Eestis rahuldav.

Peavalu on esmatasandil kõige sagedasem arstliku konsultatsiooni põhjus. Erakorralise meditsiini osakonda pöördumise põhjusena on peavalu sageduselt viiendal kohal ning neuroloogilistest pöördumistest teisel kohal, kusjuures peavalu põhjusena on migreen esikohal. Migreen on ka kõige sagedasem neuroloogiline haigus (1) ning üks suuremaid sotsiaal-majandusliku kulu allikaid, makstes Euroopa Liidus niisama palju, kui näiteks epilepsia, Parkinsoni tõbi ja hulgiskleroos kokku (2). Samuti on Maailma Terviseorganisatsioon (World Health Organisation, WHO) tunnistanud migreeni üheks sagedasemaks puuet ja elukvaliteedi olulist halvenemist põhjustavaks haiguseks (3, 4). Migreeni diagnoos on kliiniline ja põhineb rahvusvahelistel diagnostilistel kriteeriumitel (*International Classification of Headache Disorders, 3rd beta edition* ehk ICHD-3β) (5). Haigusel on kirjeldatud erinevaid vorme, millest sagedasemateks on aurata ja auraga migreen. Viimasel on omakorda mitmeid alavorme.

Aurata migreeni diagnoosikriteeriumid on järgmised:

- Esinenud on vähemalt 5 hoogu, mis täidavad kriteeriume B–D.
- Peavalu hood kestavad 4–72 tundi.
- Valul on vähemalt 2 järgnevast neljast omadusest:
 - ühepoolne,

- pulseeriv,
- mõõduka või väga tugeva intensiivsusega,
- valu süveneb tavapärasel füüsilisel koormusel (näiteks jalutamisel) või siis, kui koormust välditakse.

D. Esineb vähemalt 1 järgmistest:

- iiveldus ja/või oksendamine,
- foto- ja fonofobia.

E. Ei ole paremini seletatav muu ICHD-3β diagnoosiga.

Klassikalise auraga migreeni korral eelnevad või kaasuvad eespool nimetatud kriteeriume täitvale peavalule minutite jooksul progresseeruvad ning kuni tunni aja jooksul täielikult taanduvad lateraliseeruvad visuaalsed, sensoorsed, motoorsed, kõnehäirega kulgevad, ajutüve- või teised kesknärvisüsteemi sümptomid (5).

Migreeni hooravi algab juba ambulatoorses praksises. On andmeid, et ägeda migreeni adekvaatne ravi vähendab episoodilise migreeni krooniliseks muutumist (6). Järgnevalt on antud ülevaade migreeni hooravi soovitusetest täiskasvanutele, arvestades praegusi Eestis olemas olevaid võimalusi, kuna paljud maailmas kasutatavad ravimeetodid (nende seas nahaalusi süstitavad, inhaleeritavad ja nasaalsed triptaanid, ergotamiinipreparaadid, intravenoosne atsetüülsalitsüülhape) pole meil praegu kättesaadavad.

Eesti Arst 2016; 95(9):605–609

Saabunud toimetusse: 05.04.2016
Avaldamiseks vastu võetud: 18.06.2016
Avaldatud internetis: 27.10.2016

¹ Viljandi Haigla,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik,
³ Eesti Peavalu Selts

Kirjavahetajaautor:
Mark Braschinsky
mark.braschinsky@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
migreen, migreenistaatus, migreeni hooravi

MIGREENIHOO INDIVIDUALISEERITUD RAVI

Parima valiku tegemisel igale konkreetsele migreeni all kannatavale inimesele peab toetuma küll olemasolevatele rahvusvahelistele migreeni ravijuhenditele, kuid võtma arvesse ka individuaalseid nüansse. Õige ravi eelduseks on hea koostöö haigega, anamneesi ning patsiendil esinevate migreeniatakkide iseärasuste põhjalik tundmine. Tähelepanu tuleb pöörata peavalu intensiivsusele ja kaasuvate nähtude esinemisele – need on iiveldus, oksendamine, valu- ja mürakartus, tavapärase füüsilise aktiivsuse talumatus (5).

Migreenihoo kerge kuni mõõduka intensiivsuse korral on eelistatud suukaudsed lahustuvad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPV) või paratsetamool (7). Valu intensiivsuse hindamisel täiskasvanutel soovitatakse kasutada vastavaid kliinilisi mõõdikuid – kas neljaastmelist valu tugevuse hinnangut (kerge, mõõdukas, tugev, ülitugev) või 11-punktilist valuskaalat (*numeric rating scale*, NRS), kus „0“ tähistab täielikku valu puudumist ning „10“ kõige hullemat ettekujutatavat valu üldse. Juhul kui hoo üheks sümptomiks on iiveldus, on põhjendatud samal ajal või vahetult enne valuvaigistit manustada metoklopramiidi. On leitud, et ka ilma iivelduse esinemiseta võib antiemeetikumi kasutamine suurendada hooravi efektiivsust.

Kuigi migreeni nagu ka teiste esmaste peavalude hooravis on eelistatud efektiivne monoterapia, on uuringuid, mis on näidanud, et kofeiini kasutamine koos analgeetikumiga võib olla mõneti tõhusam. Tuleb siiski meeles pidada, et siinkohal sõltub ravivalik individuaalsest juhust: harvade hoogude korral on tegemist tõenäoliselt ohutu kombinatsiooniga, kuid sagedaste hoogudega suureneb oluliselt sekundaarse – kroonilise valuvaigistite ületarvitamisest tingitud (*medication overuse headache*, MOH) – peavalu kujunemise risk. Kui esimese valiku analgeetikumide kasutamist soovitatakse piirata 14 päevani kuus, siis triptaanidega kombinatsioonravi kasutamine 10 või enamal päeval kuus viib kiiresti MOH kujunemiseni.

Kui nõrgem või mõõduka intensiivsusega migreenihoo ülal nimetatud valuvaigistamisele ei allu või on tegemist algselt tugevate hoogudega, on näidustatud triptaanide

kasutamine. Kui paratsetamool ja paljud MSPVd on kättesaadavad retseptivabalt (s.t. sageli on patsient nendeni jõudnud juba enne arstlikku konsultatsiooni), siis triptaanid on retseptiravimid, mistõttu just arstipoolne õigeaegne ravi ordineerimine on sel puhul määrava tähtsusega. Sellega hiljaks jäämine tingib migreeniga inimeste elukvaliteedi halvenemise süvenemise, valuvaigistite ületarvitamise suurenenud riski ning võib viia patsiendi rahulolematuseni, mis halvendab edasist koostööd arstiga (8).

Enamik triptaane on üldjoontes omavahel võrreldava efektiivsuse ja ohutuse profiiliga, kuid siiski on ka siinkohal teatud individuaalsus selgelt olemas ning isegi esimese kasutatud triptaani mitteefektiivsus korrektse tarvitamise korral ei pruugi tähendada kohe resistentsust kogu ravimirühma suhtes. Praktiline soovitus siinkohal on leida just haigele sobiv triptaan, ravidest selleks vähemalt kolme järjestikust migreeniatakki ühe ja sama triptaaniga (puuduliku esmase efektiivsuse korral maksimaalse annusega), sest see aitab hinnata valuvaigistamise tegelikku tõhusust.

Järgmised individuaalsed tegurid, mida tuleb arvesse võtta, on hoogude kestus ja taaspuhkemised. Hoo kiire (alla poole tunni) arengu korral maksimaalse intensiivsuseni sobib nn kiiretoimeline triptaan (sumatriptaan, risatriptaan, solmitriptaan). Pikaajalised (kuni 72 tundi) hood, mis isegi vaatamata esmasele rahuldavale või heale triptaani efektiivsusele tekivad taas, vajavad pikema toimeajaga preparaati (frovatriptaan). Harvade, kuid raskete hoogude korral on põhjendatud ka alternatiiv – lühitoimelise triptaani samaaegne manustamine MSPVga: selle kohta on enam uuringuid korraldatud sumatriptaani ja naprokseeni kombinatsiooniga (9). Ka siin võib tõhusamat efekti anda antiemeetikumi lisamine. Viimaste võimalike lahendusvariantide korral on määrava tähtsusega jällegi individuaalne alluvus ravile.

Migreenihoo taaspuhkemise riski aitab esiteks vähendada võimalikult varane valuvaigisti manustamine, teiseks, korrektse ehk piisava, vajaduse korral maksimaalse soovitatava ühekordse annuse kasutamine. Viimaseid soovitusi tuleb haigele põhjalikult selgitada, enne kui teha teisi raviotsuseid või ekslikult järeldada, et hoogude taastekkimine on täiesti möödapääsmatu.

ÄGEDA MIGREENIGA PATSIENT ERAKORRALISTES TINGIMUSTES

Migreenihoogude intensiivsus, kaasümptomite rohkus ning tüsistusena migreenistaatuse (ülitugev migreenihoog kestusega üle 72 tunni) kujunemine on sagedased kiirabi väljakutsete põhjused. Samuti on sellel haigete kohordil suur korduvate väljakutsete sagedus. Mitte alati ei õnnestu ka kiirabil valuhoogu tõhusalt või rahuldavalt katkestada ning haige vajab hospitaliseerimist erakorralise meditsiini osakonda.

Selles osakonnas peab kindlasti esmalt veenduma diagnoosi õigsuses. Erilist tähelepanu vajab tugeva äkkpeavaluga haigestunud patsient, kuna klassikaliselt ei hakka migreeni atakk momentselt ja maksimaalse intensiivsusega (10). Tavaliselt on kiirabi väljakutse ajaks enamik patsiente juba iseseisvalt kasutanud muid ravimeid, mis ei ole osutunud tõhusaks. Ka see on üks põhjustest, miks erakorralistes tingimustes tuleb eelistada veenisisesest ravi. Võrdset efektiivseteks peetakse 1000 mg paratsetamooli või 50 mg deksketoprofeeni veenisisesi manustamist (11). Migreenihoog/-staatuse jätkumise korral on soovitatud manustada veenisisesi 10 mg deksametasooni või 50–100 mg prednisolooni (12). Erakorralise meditsiini osakonna tingimustes võib kasutada 1 g veenisisesest metüülprednisolooni ühekordne infusioonina. Eriti raskesti ravile alluvate ülitugevate migreenoosete staatuste korral on üksikuid andmeid üldanesteesia ja propofooli (10 mg iga 5 minuti tagant) efektiivsuse kohta (13).

ERIOLOKORRAD

Eraldi võib mainida menstruaalset migreeni, mille korral esinevad naisel hood ainult menstruaaltsükli ajal ja mitte mingil muul perioodil kuus (5). Sageli on tegemist samasuguse olukorraga, nagu pikaajaliste, halvasti valuhoo ravile alluvate ja suure taaspuhkemise riskiga hoogude puhul. Sellise fenotüübi korral on lisaks ülalmainitud nõuannetele soovitatud kasutada pikatoimelisi triptaane (frovatriptaan) ennetavalt, alustades ravimi võtmist 2 päeva enne eeldatava menstruaaltsükli algust ning võttes seda 5–6 järjestikul päeval (14). Tuleb rõhutada, et tegemist on ainsa olukorraga, mil triptaani kasutatakse profülaktilisel eesmärgil. Muude hoogude ennetav ärahoid-

mine triptaanidega on põhjendamatult suurendab ravimite ületarvitamisest tingitud peavalu tekke ohtu.

Kuigi raseduse ajal migreenihoogude sagedus tavaliselt väheneb ja intensiivsus võib leeveneda, pole see üldine reegel ning on naisi, kel raseduse ajal migreenihoogude sagedus ega raskus kas ei muutu või need hood hoopis süvenevad. See tingib vajaduse tõhusate, kuid samas ohutute ravivõimaluste järele. Enne kolmandat trimestrit soovitatakse piirduda paratsetamooli või MSPVga. Kombineerimine kofeiiniga võib olla abiks, kuid ööpäevast annust soovitatakse hoida alla 300 mg (15). Triptaanid on üldjuhul raseduse ajal vastunäidustatud. Samas on triptaanid olnud juba aastakümneid kasutusel ning selle aja jooksul on kogunenud arvukalt haigusjuhtude kirjeldusi, mille põhjal on rahvusvahelistes juhistes lubatud sumatriptaani (vähem andmeid on risatriptaani kohta) kasutamine olukordades, kui migreenihoog ohustab naise või loote tervist (7). Migreenihooga kaasnev oksendamine võib vajada infusioonravi. Imetamise ajal on triptaanide kasutamine lubatud, kuid pärast ravimi manustamist soovitatakse järgneva 12–24 tunni jooksul rinnapiima lapsele mitte anda.

Üks suuremaid kliinilisi väljakutseid on migreenihoogude katkestamine kroonilise migreeniga patsientidel, kellel sageli kaasneb ka ravimite ületarvitamisest tingitud peavalu. Probleemiks on õige tasakaalu leidmine tõhusa valuvaigistamise ja analgeetikumide liigtarvitamise ohu vahel. Eriti soovitatakse siinkohal vältida kombinatsioonpreparaate, opioide ja bensodiasepiine – peavaluspetsialistide arvamusel peaksid selles olukorras nimetatud ravimirühmad olema vastunäidustatud. Peamine rõhk kroonilise migreeni all kannatavate inimeste ravis peab olema suunatud profülaktilisele ravile ehk migreenihoogude sageduse vähendamisele, et luua olukord, kus hooravimi kasutamise sagedus ei ohustaks pikemas perspektiivis patsiendi elukvaliteeti.

KOKKUVÕTE

Migreen on üks sagedasemaid põhjusi arstiabi otsimiseks esmatasandil, neuroloogilises ambulatoorses töös, kiirabis ja erakorralise meditsiini osakondades. Haiguse atakkide ja tüsistuste (sh migreenistaatuse) efektiivne ravi peab lähtuma rahvusvahelis-

test ravijuhenditest, kuid alati arvestama patsiendi migreenihoogude iseärasusi ning eriolukordi. Migreenihoo ravimite kättesaadavust Eestis ei saa pidada rahuldavaks – olemasolevad ravivõimalused, k.a kiirabi tingimustes, on piiratud ning see mõjutab oluliselt migreeniga inimeste elukvaliteeti.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Acute migraine treatment in Estonia needs improvement

Viktor Brin^{1,3}, Kati Toom^{2,3}, Mark Braschinsky^{2,3}

Migraine is one of the most frequent causes for seeking medical attention in primary care, in ambulatory neurological practice, and in ambulance and emergency medicine units. Acute treatment of migraine begins already at the ambulatory practice but extends to emergency medicine. Treatment

must be individualized and based on available international treatment guidelines. In the case of mild to moderate intensity of a migraine attack, soluble oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs or paracetamol are the preferred choice of treatment. When a migraine attack does not respond to the above mentioned drugs or has severe intensity from the beginning, triptans are indicated. Simultaneous use of metoclopramide or caffeine may enhance the efficacy of treatment. In emergency settings, parenteral administration should be preferred and glucocorticosteroids may be used if necessary. In spite of the multiple treatment options for acute migraine attacks used worldwide, the availability of effective drugs/drug formularies is not satisfactory in Estonia.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.
2. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012;19:703–11.

ENESEKONTROLLIKÜSIMUSED

1. Milline allpool nimetatutest ei ole migreeni diagnoosikriteeriumide hulgas?
 - a. Patsiendil on esinenud on vähemalt 5 hoogu.
 - b. Peavaluhood kestavad 4–72 tundi.
 - c. Valul on vähemalt 2 omadust järgnevatest: ühepoolne, pulseeriv, mööduka või väga tugeva intensiivsusega, valu süvenemine tavapärasel füüsilisel koormusel või sellise koormuse vältimine.
 - d. Esineb vähemalt 1 järgmistest: iiveldus ja/või oksendamise, foto- ja fonofobia.
 - e. Peavaluhood alluvad eranditult indometatsiinravile.
2. Kui kaua kestavad klassikalise migreeniaura sümptomid?
 - a. Mitte kauem kui 5 minutit.
 - b. Mitte kauem kui 60 minutit.
 - c. Mitte kauem kui 120 minutit.
 - d. Mitte kauem kui 24 tundi.
 - e. Mitte kauem kui 72 tundi.
3. Mis ravim(id) on eelistatud migreenihoo kerge kuni mööduka intensiivsuse korral?
 - a. Indometatsiin.
 - b. Süstitavad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.
 - c. Suukaudsed lahustuvad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.
 - d. Suukaudsed opoidid.
 - e. Suukaudsed bensodiasepiinid.
4. Millal on migreeni ravis näidustatud triptaanide kasutamise?
 - a. Esmase migreeniataki korral.
 - b. Alati, kui inimesel esinevad väga sagedased migreenihood (enam kui 15 päeval kuus).
 - c. Siis, kui migreenihoo ei allu esmavaliku analgeetikumile (paratsetamoolile või mittesteroidsele põletikuvastasele preparaadile).
 - d. Vaid siis, kui inimene kasutab seda kombinatsioonis teiste analgeetikumidega.
 - e. Siis, kui eesmärk on vähendada migreenihoogude sagedust.
5. Mis on migreenistaatuse korral analgeetilise ravi mittetoimimise puhul näidustatud?
 - a. Inhaleeritav 100%-line hapnik.
 - b. Suukaudne bensodiasepiin.
 - c. Intramuskulaarne kõhulahtisti.
 - d. Veenisisene glükokortikosteroid.
 - e. Subkutaanne botuliinumtoksiin.

Õiged vastused: 1. e, 2. b, 3. c, 4. c, 5. d

¹ Viljandi Hospital, Estonia,
² Tartu University Hospital,
Neurology Clinic, Tartu
University Clinic, Estonia,
³ Estonian Headache Society

Correspondence to:
Mark Braschinsky
mark.braschinsky@
kliinikum.ee

Keywords:
migraine, migraine status,
acute treatment of
migraine

3. World Health Organization, Lifting The Burden. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: WHO; 2011.
4. Steiner TJ, Birbeck GL, Jensen RH, et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 2015;16:58.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
6. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache* 2015;55:778–93.
7. Evers S, Afra J, Frese A, et al. European Federation of Neurological Societies EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968–81.
8. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391–401.
9. Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A review in migraine. *Drugs* 2016;76:111–21.
10. Brin V, Braschinsky M, Haldre S. Tugeva äkkpeavalu diferentsiaaldiagnoos. *Eesti Arst* 2007;86:262–5.
11. Turkcuer I, Serinken M, Eken C, et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. *Emerg Med J* 2013;31:182–5.
12. Davenport WJ. Reducing migraine return with corticosteroids: An extra chance to improve migraine care. *Cephalalgia* 2015;35:944–5.
13. Soleimanpour H, Taheraghdam A, Ghafouri RR, et al. Improvement of refractory migraine headache by propofol: case series. *Int J Emerg Med* 2012;5:19.
14. MacGregor EA. A review of frovatriptan for the treatment of menstrual migraine. *Int J Womens Health* 2014;6:523–35.
15. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2011;83:271–80.

LÜHIDALT

Kas südameoperatsiooniga seotud kodade virvendusarütmia järel eelistada beetablokaatoreid või antiarütmikume?

Südameoperatsiooni järel tekkinud kodade virvendusarütmia on sage nähtus, mis on seotud suurema suremuse, rohkemate tüsistuste ja sagedamate hospitaliseerimistega. Informatsioon parima esialgse kodade virvendusarütmia ravi kohta on aga vastuoluline. Antiarütmikumid tagavad kiire siinusrütmi taastumise ja vähendavad seeläbi tromboembooliste tüsistuste riski, vähendavad antikoagulatsiooni vajadust ja taastavad südame funktsionaalse võimekuse kiiremini. Kui ravimiks valitakse beetablokaatorid, välditakse antiarütmikumide kõrvaltoimeid ja kardioversiooniga seotud tüsistusi.

Uuringusse kaasati täiskasvanud stabiilse hemodünaamikaga

patsiendid, kellel kodade virvendusarütmia oli esimest korda tekkinud pärast koronaarhaiguse või südameklappide haiguste tõttu tehtud südameoperatsiooni. Patsiendid juhuslikustati kahte rühma: esimene rühm sai raviks beetablokaatoreid, teine amiodarooni. 60 päeva jooksul hinnati hospitaliseerimise kestust, tõsiseid haigestumisi ja surmajuhte ning siinusrütmi püsimist.

Operatsioonijärgne kodade virvendusarütmia esines 695 patsiendil, kellest 523 osalesid uuringus. Keskmise haiglaravi kestus oli mõlemas grupis sarnane: beetablokaatorravi saanute rühmas oli mediaan 5,1 päeva ja amiodaroonigrupis 5,0 päeva ($p = 0,76$). Rühmad olid sarnased ka surmajuhtude ($p = 0,64$) ja muude raskete tervisehäirete poolest (24,8 juhtu 100 patsiendi kohta koos beetablokaatorravi rühmas ja 26,4 juhtu 100 patsiendi kohta koos amiodaroonirühmas,

$p = 0,61$). Mõlemast rühmast muutis umbes 25% patsientidest määratud ravi: beetablokaatorravi saanute grupis oli põhiliseks põhjuseks ravimi ebaefektiivsus ja amiodaroonravi saanute rühmas kõrvaltoimed. 60 päeva pärast oli 93,8%-l beetablokaatorravi saanute rühmas ja 97,9%-l amiodaroonravi rühmas siinusrütm, mis oli kestnud vähemalt 30 päeva ($p = 0,02$), ning vastavalt 84,2%-l ja 86,9%-l ei olnud kodade virvendusarütmia tekkinud pärast haiglast väljasaamist ($p = 0,41$).

Uuringu põhjal on operatsioonijärgse kodade virvenduse puhul beetablokaatorite ja amiodarooni kasutamine raviskeemis seotud ühesuguse haiglas viibimise aja, tüsistuste hulga ja siinusrütmi püsimise kestusega.

REFEREERITUD

Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911–21.