

Kroonilise migreeni diagnostika ja ravi

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

Kroonilise migreeni all kannatab 2–4% üldrahvastikust. Igal aastal muutub 2,5% episoodilise migreeni patsiendi migreen krooniliseks. Haigust diagnoositakse juhul, kui peavalu esineb 3 kuu vältel 15 või enamal päeval kuus, millest 8 päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele. Migreeni krooniliseks muutumise riskitegurid on geneetiline eelsoodumus, naissugu, valuvaigistite liigne tarvitamine, valuga veedetud tundide arv, rasvumus, komorbiidsed valuhäired (näiteks krooniline alaseljavalu, fibromüalgia), neuropsühhiaatriline komorbiidsus (eeskätt ärevus ja depressioon), pea- ja kaelatrauma anamneesis, vähene füüsiline aktiivsus, madalam sotsiaal-majanduslik ja hariduslik staatus, stressirohked elusündmused. Kroonilise migreeni patogeneesi seostatakse peaaegu nn valuläve ületamisega seotud mehhanismidega. Haiguse ravi eeldab head kontakti patsiendiga ja kestvate koostööd. Tõhusaimateks profülaktilisteks ravimiteks peetakse topiramaati, propranooli ja amitriptüliini. Mittemedikamentoose raviskeemi loomine eeldab spetsialiseerunud peavalukeskuste olemasolu ja nende vastavat koosseisu, kuhu peaksid lisaks peavaludele spetsialiseerunud neuroloogile kuuluma ka peavaluõde, valupsühholoog ning füsioterapeut.

Krooniline migreen, mille all kannatab 2–4% üldrahvastikust, vähendab oluliselt haiguse all kannatavate inimeste elukvaliteeti. Eriti suur on kroonilise migreeni esinemissagedus 18–49aastastel ehk viljakas ja tööealises vanuses naistel. Kroonilise migreeniga on tegemist umbes 8%-l kõiki-dest migreenijuhtudest (1).

KROONILISE MIGREENI DIAGNOOSIKRITEERIUMID

Migreenihoo kliinilised tunnused episoodilise ja kroonilise migreeni puhul tavaliselt ei erine. Eristamine toimub hoogude sageduse alusel: kroonilise migreeni korral esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus, millest 8 päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele ja seda 3 kuu vältel (2). Muudel päevadel esinev peavalu võib oma fenotüübilt meenutada pingetüüpi peavalu, mistõttu diagnoositakse haigel sageli ekslikult mõlemat. Kahtlemata võib ette tulla migreeni ja pingetüüpi peavalu koosinemist ehk komorbiidsust. Samas, järgmise kahe tunnuse esinemine – anamnestiliselt esimeste peavaluepisoodide vastamine kas aurata või auraga migreeni kriteeriumidele või allumine triptaanravile ning üldiselt nn migreeni fenotüübi dominee-

rimine inimesel (s.t et ka nendel päevadel, kui peavalu on meenutamas pingetüüpi peavalu, toob hoolikas anamneesi võtmine enamasti esile üksikuid migreenitunnuseid) – viitab ikkagi kroonilise migreeni diagnoosile. Samuti ei saa kindlusega väita, et peavaluhood, mis inimesel esinevad ja mis on tema enda sõnul nõrgemad või tavalised, on just pingetüüpi, kui inimene varakult peavaluataki ravimiga peatab ja hoog ei arene edasi ning ei lisandu teisi migreenoosseid tunnuseid.

Igapäevases praktikas ei tohi jätta mõtlemata teistele kroonilise migreeni diferentsiaaldiagnostilistele võimalustele, mida tuleks kahtlustada juhul, kui esinevad viited sekundaarsele peavalule nagu neuroloogilise leiu olemasolu (migreeni puhul esineb ainsa leiuna allodüünia), migreenihoogude kiire sagenemine (päevade-nädalatega), migreenisümptomite ilmumine üle 50 aasta vanuses, migreeni taas ilmumine pärast 65. eluaastat, atüüpilise aura olemasolu, peavaluhoogude profiili muutus, viited intrakraniaalse rõhu tõusule. Sekundaarse peavalu kahtluse korral on näidustatud aju kuvamine – soovitatav on pea magnetresonantstomograafia koos pea- ja kaelavere- soonte angiograafiaga (3, 4).

Eesti Arst 2018; 97(3):133–136

Saabunud toimetusse: 01.11.2017
Avaldamiseks vastu võetud: 11.12.2017
Avaldatud internetis: 28.03.2018

¹ Viljandi Haigla,
² Eesti Peavalu Selts,
³ TU Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Mark Braschinsky
mark.braschinsky@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
migreen, krooniline migreen, kompleksne peavaluravi

MIGREENI TRANSFORMATSIOONI SOODUSTAVAD TEGURID

Igal aastal muutub 2,5%-l patsientidest episoodiline migreen krooniliseks. Üleminekut episoodilisest migreenist krooniliseks nimetatakse migreeni transformatsiooniks. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel esinevad sagedad migreenihood vahemikus 10–14 hoogu kuus. Torres-Ferrús kaasautoritega (5) võttis kasutusele mõiste suure esinemissagedusega episoodiline migreen (*high frequency episodic migraine*, HFEM). Nendel haigetel on sageli rohkem ärevust ja depressiooni, nad tarvitavad rohkem analgeetikume ning bensodiasepiine.

Migreeni krooniliseks muutumise riskitegurid on järgmised (6):

- geneetiline eelsoodumus,
- naissugu,
- valuvaigistite liigne tarvitamine,
- valuga veedetud suurem tundide arv,
- rasvumus,
- komorbiidsed valuhäired (näiteks krooniline alaseljavalu, fibromüalgia),
- neuropsühhiaatriline komorbiidsus (eeskätt ärevus ja depressioon),
- pea- ja kaelatrauma anamneesis,
- vähene füüsiline aktiivsus,
- madalam sotsiaal-majanduslik ja hariduslik staatus,
- stressirohked elusündmused.

Üks olulisem riskitegur on migreenihoo ravimite liigtarvitamine, mis võib viia nii migreeni krooniliseks muutumiseni kui ka teise, eraldiseisva sekundaarse peavaluni – kroonilise ravimite ületarvitamisest tingitud peavaluni (ingl *medication overuse headache*, MOH) (7). Seejuures tuleb diagnoosi vormistamisel tuua välja mõlemad – põhihaigusena krooniline migreen ja sekundaarse peavaluvormina MOH –, märkides ära, milliste ravimirühmade ravimeid patsient ülemäära tarvitab. Suurem risk MOHi tekkeks on barbituraatide kasutajatel ja kriitiline on, kui neid tarvitatakse enam kui 5 päeval kuus. Järgmisena suurendab riski opioidide tarvitamine, kui seda tehakse enam kui 8 päeval kuus (see kehtib ka nn nõrkade ning vähese opiaadisaldusega preparaatide kohta nagu kodeiin ning kodeiini sisaldavad käsimüügiravimid). Riski suurendab ka triptaanide kasutamine enam kui 8 päeval kuus. Soovitav on vältida liitpreparaate. Kõige vähem ohtlikud on mittesteroidseid põletikuvastased ravimid (MSPV) ja parat-

setamool ning ohutuks peetakse sellest aspektist lähtudes selle ravimi tarvitamist vähem kui 15 päeval kuus.

MIGREENI TRANSFORMATSIOONI PATOFÜSIOLOOGILINE MEHHAANISM

Kroonilise migreeni patogeenes pole lõplikult selge. Olemasolevate andemete kohaselt on tegemist mitmetasandilise protsessiga, mida kokkuvõtvalt nimetatakse nn läve ületamisega seotud mehhanismideks. Mingil põhjusel alaneb kroonilise migreeni puhul nn valulävi ning tavapäraselt valuna mitetõlgendatavaid stiimuleid hakatakse tajuma valuna. Migreeni krooniliseks muutumises osalevad järgmised mehhanismid:

- Valu töötlemine ja moduleerimine toimuvad kesknärvisüsteemi nn valumaatriksis, sh ajuveejuha ümbritsevas hallaines, *raphe* tuumades ning mitmes kõrgemas struktuuris ja kõiki neid ühendavates võrgustikes. Kroonilise migreeni puhul on valu töötlemise protsessid muutunud.
- Tsentraalne sensitiseerimine toimub trigeminaalsüsteemis. Tsentraalse sensitiseerimise kliiniliseks väljenduseks on allodüünia, eriti pea ja kaela naha dermatoomidel.
- Liigne ajukoore ärrituvus.
- Neurogeenne põletik kõvakelmetel, mida tingivad vasoaktiivsed peptiidid, eeskätt CGRP (kaltsitoniini geeniga seotud proteiin), mille vabanemine kolmiknärvilise närvilõpmetest on kroonilise migreeni puhul suurenenud (8).

Mitmetes uuringutes on leitud viiteid kortikaalsele reorganisatsioonile ja peaju erinevate keskuste funktsionaalsete ühenduste düsfunktsioonile (9).

KROONILISE MIGREENI PROFÜLAKTIKA JA RAVI

Kroonilise migreeni ravi on kompleksne ning eeldab head kontakti patsiendiga ning kestab koostööd patsiendi ja peavalumeeskonna vahel. Migreenihaigete ravil on kaks eesmärki: vältida episoodilise migreeni transformeerumist krooniliseks ning taastada juba kujunenud kroonilise migreeni korral hoogude episoodiline profiil. Igal konkreetsel juhul tuleb analüüsida episoodilise migreeni kulgu, et õigel ajal reageerida hoogude sagenemisele. Peavaluhoo ravimite

tarvitamise kohta on vajalik täpne ülevaade: tarvitamise sagedus, preparaadid, annused, tõhusus. Mõjutatavate riskitegurite korrigeerimine parandab ka medikamentoosse ravi tõhusust. Vältida tuleb valuvaigistavate ravimite ületarvitamist, suurendada füüsilist aktiivsust, püüda stressisituatsioone leevendada, teadvustada vallandavad tegurid ja püüda neid ära hoida jms.

Mittemedikamentoosse tõhusa raviskeemi loomine eeldab spetsialiseerunud peavalukeskuste olemasolu ning nende vastavat koosseisu, kuhu peaksid lisaks peavaludele spetsialiseerunud neuroloogile kuuluma ka peavaluõde, valupsühholoog (kognitiiv-käitumusliku teraapia läbiviimiseks) ning füsioterapeut (10). Neuropsühhiaatrilise komorbiidsuse esinemisel on vaja kaasata meeskonda selline psühhiaater, kes on kursis nüüdisaegsete kroonilise migreeni ravi printsiipidega. Juba episoodilises faasis migreeni hoogude sagenemisel (eriti ohtlikku vahemikku jõudmisel, kui migreen on 10–14 päeval kuus, kuid ka juba varem) ning kindlasti kroonilise migreeni kriteeriumidele vastavatel juhtudel on näidustatud profülaktilise medikamentoosse ravi alustamine (10). Kui tegemist on migreeniga ilma MOHita, siis on tõhusate profülaktiliste ravimite valik laiem. Tõhusamateks peetakse topiramaati (ravidoosiks üldjuhul 50 kuni 100 mg kaks korda päevas) või propranolooli (toimivaks osutub enamasti annus alates 80 mg kaks korda päevas). Ravijuhendites on soovitatud ravimina ka amitriptüliini, mis võib osutada efektiivseks juba väikestes annustes (10–20 mg ööseks), kuid enamasti osutub toimivaks annusevahemikuks 50–225 mg ööpäevas. Kõikide migreeni profülaktikumide puhul on kõrvaltoimete vältimiseks väga oluline alustada väikeste annustega (näiteks topiramaadi puhul 25 mg päevas, propranolooli puhul 40 mg 2 korda päevas) ning raviannuseni jõuda aeglaselt, annust nädala kaupa vähesel määral suurendades.

Ka onabotulismitoksiin A on näidustatud kroonilise migreeni raviks. Selle süstetele (iga 3 kuu tagant, lähtudes kroonilise migreeni protokollist) tuleb mõelda suukaudse profülaktilise ravi suhtes resistentsetel juhtudel. Kahjuks piirab praegu kõige enam onabotulismitoksiini A kasutamist Eestis haigekassa kompenseerimise puudumine. Lisaks propranoloolile hinnatakse teiste beetablokaatorite efek-

tiivsust samuti rahuldavaks, kuid tuleb meeles pidada, et migreeni profülaktilises ravis kasutatakse mittekardioselektiivseid preparaate. On mitmeid uuringuid, mis on näidanud ka sartaanide tõhusust (11).

Eestis seni suhteliselt sageli kasutatavate, kuid uuringutes tõestamata efektiivsusega ning mõne preparaadi korral ka ohtlike kõrvaltoimete riskiga preparaadid on eeskätt valproaat, gabapentiin ja tizanidiin.

Mõnedes magnetresonants-spektroskoopilistes uuringutes on leitud viiteid, et migreeni korral on magneesiumisisaldus seerumis väike. Rohkempi viiteid on selle kohta, et häiritud on oksüdatiivne fosforüülimine mitokondrites. Abistavat toimet on uuritud ja kirjeldatud magneesiumipreparaatidel, riboflaviinil ja koensüüm Q10-l (12).

Juhul kui tegemist on kroonilise migreeniga, millega kaasneb MOH, on medikamentoosse profülaktilise ravi näidustus leidnud kinnitust vaid topiramaadil ja onabotulismitoksiin A-l (13). Oluline on meeles pidada, et ka sellisel juhul on efektiivse ravi eelduseks tõhus võõrutus liigtarvitatavast preparaadist. Võõrutamist tuleb alustada ambulatoorselt, ning kui see ebaõnnestub, siis peab võõrutusravi läbi viima statsionaaris. Kui on saavutatud kontroll analgeetiliste ravimite ületarvitamise üle, siis toimub kroonilise migreeni hooravi samadel põhimõtetel nagu episoodilise migreeni ravi (14).

Mõningast efekti on näidatud ka neuro-modulatsioonimeetoditel – transkutaanne elekterstimulatsioon, transkraniaalne magnetstimulatsioon, suure kuklanärvi ja uitnärvi stimulatsioon –, mis tulevad kõne alla muu ravi suhtes refraktaalsetel juhtudel (11). Eestis on need meetodid praegu paraku raskesti või üldse mitte kättesaadavad.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Diagnosics and management of chronic migraine

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

Chronic migraine occurs in about 8% of all migraine patients. Annually, episodic migraine transforms to chronic migraine in 2.5% of the patients. Special attention

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

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

Keywords:
migraine, chronic migraine,
multimodal migraine
treatment

should be paid to patients who have 10–14 attacks per month (high frequency episodic migraine, HFEM), who comprise a high-risk group for migraine cronification. There are also several other risk factors that promote the transition from episodic migraine to chronic migraine, the most remarkable being the overuse of analgesic medications. The pathophysiology of transformation from episodic to chronic migraine is poorly understood. Treatment target includes prevention of chronification of episodic migraine and reversal from the chronic to the episodic profile of the disease. Timely prescribed preventive medications and multimodal migraine treatment programmes, including non-pharmacologic options, are of importance.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52:1456–70.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
3. Evans R. Incidental findings and normal anatomical variants on MRI of the brain in adults for primary headaches. *Headache* 2017;57:780–91.
4. Mitsikostas D, Ashina M, Craven A, et al. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 2015;17:5. doi: 10.1186/s10194-016-0596-y.
5. Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernandez-Morales J, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia* 2017;37:104–13.
6. May A, Schulte H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016;12:455–64.
7. Katsarava Z, Obermann M. Medication-overuse headache. *Curr Opin Neurol* 2013;26:276–81.
8. Ashina H, Schytz HW, Ashina M. CGRP in human models of primary headaches. *Cephalalgia* 2016. pii: 0333102416684344.
9. Hubbard CS, Becerra L, Smith JH, et al. Brain changes in responders vs. non-responders in chronic migraine: markers of disease reversal. *Front Hum Neurosci* 2016;10:497.
10. Sahai-Srivastava S, Sigman E, Uyeshiro Simon A, Cleary L, Ginoza L. Multidisciplinary team treatment approaches to chronic daily headaches. *Headache* 2017;57:1482–91.
11. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. *Springerplus* 2016;5:637. doi: 10.1186/s40064-016-2211-8.
12. Schürks M, Diener HC, Goadsby P. Update on the prophylaxis of migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:20–9.
13. Grazi L. Onabotulinumtoxin A for chronic migraine with medication overuse: clinical results of a long-term treatment. *Neurol Sci* 2017;38:141–3.
14. Brin V, Toom K, Braschinsky M. Migreeni hoaravi vajab Eestis korraastamist. *Eesti Arst* 2016;95:605–9.

Migreen võib olla enamiku kardiovaskulaarsete haiguste üks riskitegureid

Migreen on sage sündroom, mida iseloomustavad korduvad peavalu-episoodid ja sellega võivad kaasneda autonoomse närvisüsteemi häired. Maailmas kogeb migreeniatakke hinnanguliselt üks miljard inimest, sagedamini naised.

Taanis korraldatud rahvastiku-uuringus hinnati migreeni seost haigestumisega südame-veresoonkonnahaigustesse. Aastatel 1995–2015 jälgiti kardiovaskulaarsete haiguste suhtes 51 032 migreenihaiget ja 510 320 isikut,

kel polnud migreeni diagnoositud. Vaatlusaluste vanuseline jaotus vastas rahvastiku vanuselisele jaotusele. Analüüsil ilmnes, et migreeniga isikutel esineb võrreldes kontrollrühma isikutega 1000 inimese kohta sagedamini enamik kardiovaskulaarsete haigusi: müokardiinfarkt 25 vs. 17 juhul; isheemiline insult 45 vs. 25; hemorraagiline insult 11 vs. 6; venoosne trombemboolia 47 vs. 34; kodade virvendusarütmia 47 vs. 34 juhul. Ei ilmnenud seost migreeni ja perifeersetes arterites haiguste vahel. Migreenihaigetel ilmnes suurem risk haigestuda isheemilisse insulti, hemorraagilisse insulti, südameinfarkti ja

venoosesse trombembooliasse (riskisuhe vastavalt 2,26; 1,68; 1,49 ja 1,59). Samuti ilmnes suurem risk haigestuda kardiovaskulaarsetesse haigustesse esimesel aastal pärast migreeni diagnoosimist naistel ja isikutel, kel oli auraga migreen.

Uuringust järeldub selgelt, et migreen on oluline kardiovaskulaarsete haiguste riskitegur. See võib olla põhjustatud paljudest asjaoludest, mille väljaselgitamine võiks aidata riski vähendada.

REFEREERITUD

Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, et al. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96.

LÜHIDALT