

Tiia Kuisma

MIGREENI

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Tiia Kuisma

MIGREENI

Kliininen laitos, neurologian oppiaine

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilö: dosentti Pia Salo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

KUISMA, TIIA: Migreeni

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 21 s.

Kliininen laitos, neurologian oppiaine

Kevätlukukausi 2021

Tämän kirjallisuuskatsauksen aiheena on migreeni, ja tarkoituksena on perehtyä migreeniin, erityisesti patofysiologiaan ja lääkehoitoon painottuen. Kirjallisuuskatsaus on toteutettu hakemalla tietoa erilaisista tietokannoista migreeniin, sen patofysiologiaan ja lääkehoitoon liittyvillä hakusanoilla. Tämän hakulausekkeeseen pohjautuneen tiedonhaun lisäksi työn edetessä olen hakenut kohdennetummin tietoa esimerkiksi eri lääkeaineista migreenin hoidossa.

Migreeni on yleinen päänsärkysairaus, jota sairastaa noin 14% väestöstä. Se aiheuttaa merkittävästi sairauspoissaoloja. Migreenin diagnostiikassa voidaan erotella erityisesti auraton ja aurallinen migreeni, joista aurallinen voidaan edelleen jakaa useampaan eri luokkaan, joista yleisin on tyypillinen aurallinen migreeni. Lisäksi erillisenä diagnoosinaan tunnistetaan krooninen migreeni. Aurattoman migreenin oirekuvaan kuuluu toistuvat päänsärkykohtaukset, joissa särky on tyypillisesti sykkivää, toispuoleista ja kohtalaista tai kova. Lisäksi särkyyn liittyy tyypillisesti pahoinvointia, oksentelua, valonarkuutta ja ääniherkkyyttä. Auralliseen migreeniin puolestaan kuuluu edellä mainittujen aurattoman migreenikohtauksen piirteiden lisäksi auraoire tai useampia. Lisäksi kohtausta voi edeltää ennako- eli prodromaalioireiden vaihe.

Migreenikohtauksen ajatellaan alkavan aivorungon tumakkeista, joista käynnistyy leviävä kortikaalinen neuraalinen vaimeneminen. Tähän liittyen hermosolujen toiminta vaimenee etenevästi ja vastaavasti aivokuoren verenkierto vähenee, minkä katsotaan selittävän auraoireiden synnyn. Migreenin tarkat patofysiologiset mekanismit ovat kuitenkin edelleen epäselviä.

Hoidoksi lieviin migreenikohtauksiin riittävät tulehduskipulääkkeet, esimerkiksi asetyyliisalisyylihappo, parasetamoli ja ibuprofeeni ovat hyviä vaihtoehtoja. Spesifisempänä hoitona vaikeampiin migreenikohtauksiin voidaan käyttää triptaani-ryhmän lääkkeitä. Uutena markkinoille on tulossa kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin reseptoriin vaikuttavia lääkkeitä, joihin kuuluu sekä esto- että kohtaushoitoon soveltuvia lääkkeitä. Näiden lääkkeiden kehitys ja tutkimus on kuitenkin vielä jossain määrin kesken, ja todennäköisenä voidaan pitää sitä, että migreenin patofysiologian tietämyksen lisääntyessä myös lääkehoitovaihtoehdot lisääntyvät.

Asiasanat: migreeni, migreenin hoito, migreenin patofysiologia

SISÄLLYS

1. JOHDANTO 1

2 PÄÄNSÄRKYSAIRAUDET JA MIGREENI PÄÄNSÄRKYSAIRAUTENA 2

2.1 Päänsärkysairaudet 3

2.2 Migreenin diagnostiset kriteerit 3

2.3 Ympäristötekijät ja perinnöllisyys 5

3 MIGREENIN PATOFYSIOLOGIASTA 5

4 MIGREENIN LÄÄKEHOITO 10

4.1 Migreenin lääkehoidon yleiset linjaukset Suomessa 10

4.2 Tulehduskipulääkkeet 10

4.3 Triptaanit 12

4.4 Antiemeetit 14

4.5 Uudet lääkehoitovaihtoehdot akuutin migreenikohtauksen hoidossa 14

4.6 Migreenin estohoito 15

4.7 Lääkkeettömät hoitokeinot 17

5 PÄÄTELMÄT 18

LÄHTEET 19

1 JOHDANTO

Migreeni on neurologiseksi luokiteltava kohtauksellinen sairaus, jossa kohtauksiin yleisesti liittyy päänsärky. Tässä tutkielmassa on tarkoitus keskittyä tavallisimpiin migreenin muotoihin eli auralliseen ja aurattomaan migreeniin, joiden esiintyvyys maailmanlaajuisesti on noin 14%:n luokkaa (GBD 2016 Headache Collaborators, 2018). Naisilla migreenin esiintyvyys on suurempi kuin miehillä. Taipumuksen migreeniin on osoitettu olevan perinnöllistä. Myös Suomessa on löydetty geenivariantteja, jotka altistavat migreenin kehittymiselle (Färkkilä, 2015).

Aurattoman migreenin oirekuvaan kuuluu toistuvat päänsärkykohtaukset, joissa särky on tyypillisesti sykkivää, toispuoleista, kohtalaista tai kovaa, ja fyysinen aktiivisuus pahentaa särkyä. Diagnoosin asettamiseksi vaaditaan vain osa näistä oireista. Lisäksi särkyyn liittyy tyypillisesti pahoinvointia, oksentelua, valonarkuutta ja ääniherkkyyttä. Auralliseen migreeniin puolestaan kuuluu edellä mainittujen aurattoman migreenikohtauksen piirteiden lisäksi auraoire tai useampia. Auraoireiksi luetaan muun muassa näköhäiriö, puheen häiriö, puutumisen tai halvausoire. Lisäksi kohtausta voi edeltää ennako- eli prodromaalioireiden vaihe, johon voi liittyä esimerkiksi palelemista, ärtyneisyyttä, voimakasta makean nälkää. (Olesen et al, 2018.)

Migreenikohtauksen ajatellaan alkavan aivorungon tumakkeista, joista käynnistyy leviävä kortikaalinen neuraalinen vaimeneminen. Tähän liittyen hermosolujen toiminta vaimenee etenevästi ja vastaavasti aivokuoren verenkierto vähenee. Auraoireen syntyä voidaan selittää tällä mekanismilla. Aivokuorella tapahtuu vasokonstriktiota, kun taas dorsaalinen raphe-tumake aikaansaa sisemmän kaulavaltimon dilataatiota, joka on mahdollisesti sykkivän päänsäryn taustalla. Trigeminovaskulaarisella refleksillä, joka yhdistää alueen hermostoa ja verisuonistoa, saattaa myös olla osuus verisuoniperäisen kivun aistimuksen välittämisessä. (Färkkilä, 2015.) Merkittäviä välittäjäaineita migreenikohtauksessa ovat muun muassa kalsitoniinigeeniin liittyvät peptidit, joihin liittyen on viime aikoina tullut uusia estohoitovalmisteita markkinoille (Szkutnik-Fiedler, 2020).

Lievässä migreenipäänsäryssä voidaan keskittyä myös lääkkeettömiin hoitokeinoihin, joko oireenmukaisesti migreenikohtauksen aikana, tai ennaltaehkäisevästi. Migreenikohtausten esiintymistä voidaan pyrkiä vähentämään välttämällä tiedossa olevia, kohtauksia

mahdollisesti laukaisevia ärsykeitä. Lääkehoitona tavallisimmat tulehduskipulääkkeet joko yksin tai yhdistettynä pahoinvointilääkkeisiin ovat yleensä riittäviä. Migreenille spesifisempiä lääkkeitä ovat muun muassa triptaanit. Estohoitoa on harkittava, mikäli kohtauksia on useampia kuin muutama kuukaudessa ja ne hankaloittavat arkea. Lääkkeelliseen estohoitoon käytetään muun muassa beetasalpaajia ja kalsiumsalpaajia. (Färkkilä, 2015.)

Migreeni on siis yleinen päänsärkysairaus, joka aiheuttaa paljon haittaa ja sairauspoissaoloja. Sen patofysiologia on edelleen epäselvä, vaikkakin muun muassa kuvantamisen kehityttyä on migreenin patofysiologiasta saatu runsaasti uutta tietoa. Lääkehoidon osalta on patofysiologian tietämyksen lisääntyttyä tullut markkinoille uusia valmisteita. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on käydä läpi migreeniä ja jossain määrin päänsärkysairauksia yleisesti, migreenin patofysiologiaa sekä sen lääkehoitovaihtoehtoja.

2 PÄÄNSÄRKYSAIRAUDET JA MIGREENI PÄÄNSÄRKYSAIRAUTENA

2.1 Päänsärkysairaudet

Päänsärkysairaudet aiheutuvat pääsääntöisesti kallonsisäisten kipua aistivien rakenteiden ärsytyksestä. Näitä rakenteita ovat duran sinukset, trigeminus-, glossopharyngeus- ja vagushermostojen sekä ylempien servikaalisten hermostojen kallonsisäiset osat, suuret valtimot sekä sinukset kallon sisällä. Aivoparenkyymin ei aisti kipua. Päänsärkysairaudet jaetaan primaarisiin ja sekundaarisiin päänsärkysairauksiin sekä kraniaalisiin neuralgioihin. Primaarisia päänsärkysairauksia ovat migreeni, jännityspäänsärky, trigeminaaliset autonomiset päänsäryt, sekä esimerkiksi ponnistuspäänsärky. Sekundaariset päänsäryt liittyvät muun muassa pään alueen vammoihin, verenkierron häiriöihin, lääkitykseen tai homeostaasin häiriöihin. (Färkkilä, 2015.)

Migreeni on yleinen primaariseksi luokiteltava päänsärkysairaus. Migreenin esiintyvyys maailmanlaajuisesti on 14,4%, naisilla esiintyvyys on miehiä suurempaa (GBD 2016 Headache Collaborators, 2018). Joissain julkaisuissa migreenin prevalenssiksi yhden vuoden aikana on arvioitu naisilla keskimäärin 18% ja miehillä 6%, eli huomattavasti vähemmän kuin naisilla (Lipton ja Bigal, 2005). Migreeniä sairastavilla on todettu verrokkiryhmää enemmän terveyspalvelujen käyttöä, sekä sairausvapaapäiviä (Korolainen et al., 2019). 2018 julkaistussa katsauksessa International Headache Society:n eli IHS:n, päänsärkysairauksien luokittelusta,

migreenin tyypillisimmät esiintymismuodot jaetaan kahteen pääluokkaan, aurattomaan ja auralliseen migreeniin, joista aurallinen muoto jaetaan edelleen useisiin eri luokkiin. Lisäksi luokitteluun kuuluu muita migreenityyppejä, kuten esimerkiksi krooninen migreeni ja basilaarinen migreeni (Olesen et al., 2018).

2.2 Migreenin diagnostiset kriteerit

Auraton migreeni kuvataan IHS:n luokittelussa uusiutuvana päänsärkysairautena, jonka yksi kohtaus kestää noin 4-72 tuntia, ja jonka tyypillisiä löydöksiä ovat päänsäryn toispuoleisuus, pulsoivuus, keskivaikea - vaikea intensiteetti ja paheneminen tavallisen fyysisen aktiivisuuden seurauksena. Tyypillisesti kohtauksiin liittyy myös pahoinvointia, valoherkkyttä sekä ääniherkkyttä. Diagnostisiksi kriteereiksi esitetään vähintään viiden edellä kuvatun kaltaisen kohtauksen esiintymistä. Päänsäryn tyypillisistä neljästä piirteestä vähintään kahden on liityttävä kohtauksiin, ja lisäksi niihin on liityttävä joko pahoinvointia, oksentelua tai valo- ja ääniherkkyttä tai molempia näistä. Kohtaukset eivät myöskään saa paremmin selittyä jollakin muulla päänsärkysairauden diagnoosilla. (Olesen et al., 2018.)

Aurallinen migreeni kuvataan IHS:n luokittelussa uusiutuvina kohtauksina, joiden kesto on minuutteja ja joihin liittyy täysin ohittuvia visuaalisia, sensorisia tai muita neurologisia oireita. Nämä oireet alkavat yleensä asteittain ja tyypillisesti niihin liittyy tai niiden jälkeen alkaa päänsärky ja muut aurattoman migreenin oireet. Diagnostisiksi kriteereiksi esitetään vähintään kahden tällaisen kohtauksen esiintymistä. Kohtauksiin kuuluu diagnostisten kriteerien mukaan vähintään kaksi täysin ohittuvaa auraoiretta. Auraoireet voivat olla visuaalisia, sensorisia, puheeseen tai kieleen liittyviä, motorisia, aivorunkoperäisiä tai retinaalisia. Lisäksi vähintään kolme seuraavista ominaisuuksista; vähintään yksi auraoire kehittyy asteittain yli viiden minuutin kuluessa, kaksi tai useampia auraoireita esiintyy peräkkäin, yksittäiset aurat kestävät viidestä kuuteenkymmeneen minuuttia, vähintään yksi auraoireista on toispuoleinen, ja vähintään yksi positiivinen ja auraoireeseen liittyy tai sitä seuraa enintään 60 minuutin kuluessa päänsärky. Edellä mainituilla positiivisilla auraoireilla tarkoitetaan esimerkiksi ihon pistelyä tai tuikkimista. Ja kuten aurattoman migreeninkin diagnoosissa, aurallisen migreenin diagnoosia tehtäessä oireet eivät saa paremmin selittyä jollakin toisella päänsärkysairaudella. (Olesen et al., 2018.)

Aurallinen migreeni jaetaan edelleen tyypilliseen auralliseen migreeniin, jossa auraoireet ovat näköön, aisteihin tai puheeseen ja kieleen liittyviä, eikä kohtauksiin liity mitään motorisia, aivorunkoperäisiä tai verkkokalvoperäisiä oireita. Tällaisia tyypilliseksi auraoireiksi kutsuttuja auraoireita voi esiintyä myös ilman niitä seuraavaa päänsärkyä, jolloin puhutaan migreeniaurasta ilman päänsärkyä. Epätyypillisempiä aurallisen migreenin tyyppejä ovat sellaiset, joihin liittyy edellä mainittuja motorisia, aivorunko- tai verkkokalvoperäisiä oireita. Nämä ovat verrattain harvinaisia. (Olesen et al., 2018.) Tämän vuoksi tässäkin opinnäytetyössä keskitytään pääasiassa tyypillisempään aurallisen migreenin muotoon.

Aurallisen migreenin epätyypillisempiä alamuotoja ovat migreeni aivorunkoperäisillä auraoireilla, hemipleginen migreeni ja retinaalinen migreeni. Lisäksi erillisiksi diagnooseiksi katsotaan IHS:n luokittelussa krooninen migreeni ja erilaiset migreenin komplikaatiot. Aivorunkoperäisiksi luokiteltavia auraoireita ovat dysartria, vertigo, tinnitus, kuulon alenema, diplopia eli kaksoiskuvat, ataksia ja alentunut tajunta. Usein aivorunkoperäistä aurallista migreeniä sairastavilla on myös tyypillisiä aurallisen migreenin kohtauksia. Hemiplegisessä migreenissä kohtaus täyttää aurallisen migreenikohtauksen kriteerit, ja lisäksi auraoireisiin kuuluu ohimenevää motorista heikkoutta ja visuaalisia, sensorisia sekä puheeseen tai kieleen liittyviä oireita. Hemipleginen migreeni jaetaan edelleen familiaaliseen muotoon, joka voidaan taustalla olevan geenimutaation perusteella luokitella eri tyyppeihin, sekä sporadiseen muotoon. Retinaalisessa migreenissä aurallisen migreenin diagnostisten kriteerien täyttymisen lisäksi on ohittava monokulaarinen positiivinen tai negatiivinen visuaalinen ilmiö. (Olesen et al., 2018.)

Krooniseksi migreeniä voidaan IHS:n luokittelun mukaisesti sanoa, mikäli kuukaudessa on yli 15 päänsärkypäivää, joista ainakin kahdeksana migreenikohtauksen kriteerit täyttyvät, ja tätä jatkuu yli kolmen kuukauden ajan. Migreenin komplikaatioita voivat olla status migrainosus eli yli 72 tunnin kestoinen voimakasoireinen migreenikohtaus, persistentti migreeniaura, migrainoottinen infarkti ja auraoireen laukaisema kohtaus. Persistentti, pitkäkestoinen auraoire määritellään yli viikon kestäväksi auraoireeksi, jonka yhteydessä kuvantamisella ei ole todettavissa infarktimuutosta. Migrainoottinen infarkti puolestaan on kyseessä, jos yksi tai useampi auraoire migreeniä sairastavalla potilaalla jatkuu yli tunnin ajan ja tällöin kuvantamisella on todettavissa infarktimuutos aivoissa. Auraoireen laukaisema kohtaus

määritellään epileptiseksi kohtaukseksi, joka saa alkunsa joko aurooireen aikana tai tunnin sisällä sen loppumisesta. (Olesen et al., 2018.)

2.3 Ympäristötekijät ja perinnöllisyys

Ympäristötekijöillä on vaikutusta migreenikohtausten esiintymiseen, ja monet migreeniä sairastavat kykenevät nimeämään kohtauksia laukaisevia tekijöitä. Erityisesti stressi mainitaan usein yleisenä migreenikohtauksia laukaisevana tekijänä. Yksi lääkkeetön estohoitokeino migreenissä on altistavien, kohtauksia laukaisevien tekijöiden välttäminen. Kyselytutkimuksilla on pyritty selvittämään yleisimpiä kohtauksia laukaisevia tekijöitä. Aurallista migreeniä sairastavilla tutkimukseen osallistuneilla yleisimmin esiin tulleita migreenikohtauksia laukaisevia tekijöitä olivat liiallinen työmäärä ja siihen liittyvä stressi, auringonvalon heijastuminen, liian vähäinen uni, punaviini, passiivinen tupakointi, kuukautiset ja hajusteet. Tässä nimenomaisessa tutkimuksessa erityisesti liiallisesta työmäärästä aiheutunut stressi oli yleisin laukaiseva tekijä, josta raportoi jopa 84% tutkimukseen osallistuneista. (Hauge et al., 2010.)

Migreenin periytyvyyden on arvioitu olevan noin 42%, mikä viittaa siihen, että geneettiset tekijät vaikuttavat taudin syntyyn. International Headache Genetics Consortium:n, IHGC:n tietokannoista kerätyllä tiedolla tehdyssä meta-analyysissä löydettiin 38 genomista lokusta, joilla on mahdollisesti yhteys migreenin kehittymiseen. Näistä osa liittyi ionikanaviin ja ionien homeostaasiin yleisemmin. Useilla löydetyillä geneeillä oli jo ennestään tiedossa yhteys vaskulaarisiin tauteihin, tai ne liittyivät sileän lihaksen supistuvuuteen ja suonten tonuksen säätelyyn. Muutamilla geneeillä oli todettu yhteys muun muassa sepelvaltimotautiin. Lisäksi muutamat löydetyistä geneeistä osallistuvat typpioksidin signaalointiin ja oksidatiivisen stressin mekanismeihin. Näiden löydösten perusteella migreenin patofysiologia ei vaikuttaisi familiaalisen hemiplegisen migreenin tavoin liittyvän ionikanavien toimintaan. Sen sijaan runsaat yhteydet vaskulaarisiin sairauksiin ja verisuonien toimintaan viittaavat verisuonten toiminnan häiriön ja mahdollisesti myös muun sileän lihaksen toimintahäiriön liittyvän migreenin patogeneesiin. (Gormley et al., 2016.)

3 MIGREENIN PATOFYSIOLOGIASTA

Migreenin patofysiologiassa on pitkään vallinnut ajattelu, Wolffin vaskulaariteoria, jossa migreenikohtauksen auroireet selitetään tiettyjen aivojen alueiden vasokonstriktiolla, joka aiheuttaa auroireet. Päänsärky taas selittyy tämän teorian mukaisesti vasokonstriktiota seuraavalla vasodilataatiolla. Tämä teoria on ollut vallalla 1940-luvulta 1980-luvulle asti, jolloin ajattelua migreenin patofysiologiasta on alettu uudistaa. Nykyään lääkekehityksen ja kuvantamisen kehityksen myötä on saatu lisää tietoa migreenin patofysiologiasta. Nykykäsityksen mukaan nämä muutokset verenkierrassa ovat sekundaarisia muihin migreenikohtauksen aikana tapahtuviin muutoksiin nähden. Muuta teoriaa kuin edellä mainittua vaskulaariteoriaa puoltaa myös se, etteivät auroireet noudata aivojen aivojen verisuonitusalueita. Kohtauksen alkuperän ajatellaan nykykäsityksen mukaan sijaitsevan aivorungon ja hypotalamuksen alueilla. Tätä teoriaa tukee prodromaali-oireiden eli mahdollisten migreeniä edeltävien oireiden, väsymyksen, haukottelun, makean himon ja ruokahalun lisääntymisen viittaaminen muutoksiin hypotalamuksessa. Nykykäsityksen mukaan migreeniauran taustalla on leviävä kortikaalinen neuraalinen vaimeneminen, joka alkaa todennäköisimmin aivorungon tumakkeista, joista se edelleen leviää oksipitaaliseen aivokuorelle. (Färkkilä, 2015.)

Migreenin ajatellaan nykyään olevan monimutkainen aivojen verkoston sairaus, jossa kivun syntyyn liittyy useita kortikaalisia, subkortikaalisia ja aivorungon alueen mekanismeja (Puledda et al., 2017). Trigemiovaskulaarisen systeemin ajatellaan olevan migreenin synnyssä keskeinen. Se koostuu perifeerisistä aksoneista, jotka periferiassa ulottuvat aivokalvoihin, intrakraniaalisiin arterioihin, ja sentraalisemmin yhdistyvät trigeminoservikaalisissa kompleksissa (trigemincervical complex, TCC). Tämä trigeminoservikaalinen kompleksi puolestaan muodostuu trigeminaalisesta nucleus caudalikselta (TNC) ja C1-C2 hermojuurien takasarvesta. Trigemiovaskulaarisen systeemin aktivaation on ajateltu johtavan tapahtumien ketjuun, jotka aiheuttavat migreenipäänsärkyä. Aivorungon tiettyjä alueita on ehdotettu kortikaalisen aktiivisuuden muutosten lähteeksi migreenikohtauksen aikana. Trigeminoservikaalisen kompleksin yhteyttä migreenin syntyyn voidaan perustella myös näytöllä siitä, että monet migreenilääkkeet, kuten triptaanit ja uudet CGRP-reseptoriantagonistit vaikuttavat juuri tämän kompleksin aktiviteettiin.

Hypotalamus on kolmannen aivokammion ympärillä sijaitseva joukko tumakkeita, jotka säätelevät elimistön tahdosta riippumattomia homeostaasia ylläpitäviä toimintoja. Se muun muassa erittää useita hormoneja, jotka säätelevät aivolisäkkeen hormonien eritystä. Hypotalamuksella on todistettu olevan keskeinen asema sarjoittaisen päänsäryn ja joidenkin muiden päänsärkysairauksien taustalla. Sillä on osoitettu olevan yhteyksiä sekä talamukseen, trigeminovaskulaarisiin neuroneihin, että sympaattisiin ja parasympaattisiin aivorungon tumakkeisiin, mikä tukee sen osuutta nosiseption ja autonomisen hermoston toiminnan säätelyssä, mahdollisesti myös migreenipotilailla. (Puledda et al., 2017).

Positroniemissiotomografialla (PET-kuvaukset) on voitu osoittaa hypotalamuksen aktivaatio spontaanin migreenikohtauksen sekä sitä edeltävän monitoroinnin aikana. 24 tuntia migreenikohtausta edeltävästi on PET-kuvantamisella osoitettavissa, kuinka hypotalamuksen ja aivorungon migreenikohtaukseen yhdistettyjen alueiden välillä on muutoksia. (Puledda et al., 2017.) PET-kuvantamisella on voitu osoittaa hypotalamuksen aktiviteetin lisääntyvän migreenikohtausta edeltävinä 24 tuntina. Samalla sen funktionaalinen yhteys TNC-tumakkeeseen lisääntyy. Kohtauksen aikana iktaalisisessa vaiheessa puolestaan hypotalamuksen ja TNC-tumakkeen välinen kytkentä heikkenee ja samalla yhteys dorsaaliseen ponsiin vahvistuu. Tämä saattaa tukea teoriaa siitä, että hypotalamus toimisi eräänlaisena migreenigeneraattorina, joka aikaansaa migreenipäänsärkyyn johtavan tapahtumaketjun (Iyengar et al., 2019). Hypotalamuksen keskeinen asema migreenikohtauksen kehittymisessä selittäisi muun muassa kohtauksiin liittyvät mieliteot, tunnetilojen muutokset, väsymyksen ja haukottelun (Puledda et al., 2017).

Talamus puolestaan on ryhmä tumakkeita kolmannen aivokammion molemmilla sivuilla. Sen kautta kulkee lähes kaikki saapuva tieto aivokuorelle. Sen tärkeimpänä tehtävänä on integroida aistiärsykkeet (pois lukien hajuaisti), somatosensorinen tieto, tyvitumakkeiden ja pikkuaivojen käsittelemät motoristen impulssien ja limbisen järjestelmän kautta saatava tieto ennen niiden siirtoa aivokuorelle. Tämä talamuksen toimintojen keskeinen osa niin kivun aistimisessa kuin muussakin tiedonkäsittelyssä voisi selittää migreenikohtauksen oireiden monimutkaisuutta. Migreeniä sairastavilla on osoitettavissa muutoksia talamuksen toiminnassa sekä kohtausten aikana että niiden välissä. Lisäksi talamuksen on osoitettu olevan keskeinen hypersensitiivisyyden kehittymisessä visuaalisille ärsykkeille sekä mekaanisen allodynian kehittymisessä. (Puledda et al., 2017.)

Aivokuoren osuus migreeniauran kehittymisessä kortikaalisen leviävän vaimentumisen kautta on selkeästi osoitettavissa. Lisäksi on osoitettu, että aivokuoren kipua prosessoivilla alueilla on havaittavissa muutoksia sekä migreenikohtauksen aikana että kohtausten välissä. Myös aivokuoren normaalissa habituaatiossa toistuvien aistiärsykkeiden seurauksena on osoitettu olevan eroa migreenipäänsärystä kärsivillä. Heillä habituaatiota tapahtuu vähemmän yleensä migreenikohtausten välisessä eli interiktaalisessa vaiheessa, ja kohtausten aikana tai kohtausten tiheydessä palautuu. Laajoissa geenitutkimuksissa on lisäksi löydetty useita muun muassa aivokuoren glutaminergiseen neurotransmissioon ja synaptiseen plastisiteettiin ja siten aivokuoren eksitabiliteettiin liittyviä geenejä, joiden geenivariantit ovat yhteydessä migreenin esiintymiseen. Myös lääketutkimuksissa uusilla neuronaalista aktiiviteettia muokkaavilla lääkkeillä saadut positiiviset tulokset viittaavat mahdolliseen epänormaaliin kortikaaliseen herkkyyteen migreenin taustalla. (Puledda et al., 2017.)

Kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (calcitonin gene-related peptide, CGRP) pitoisuuden on voitu osoittaa olevan lisääntynyt migreenikohtauksen aikana vena jugularis externasta mitattuna. CGRP on potentti intrakraniaalisten verisuonien vasodilataation välittäjä (Ashina et al., 2019). Lisäksi CGRP on neurogeenisen inflammaation välittäjäaine. Triptaanien, jotka ovat tehokkaiksi osoitettuja akuutin migreenikohtauksen lääkkeitä, on voitu osoittaa normalisoivan CGRP-tasoa verenkierrossa. On voitu myös osoittaa, että CGRP-infuusiolla voidaan saada aikaisiksi päänsärky migreenipotilailla. Osalla koehenkilöistä päänsärky täytti tässä tutkimuksessa migreenipäänsärlyn diagnostiset kriteerit. Samankaltainen päänsärky saadaan migreenipotilailla aikaiseksi myös esimerkiksi histamiinilla, joten tämä osoittaa lähinnä CGRP:n olevan jollakin tapaa osallinen migreenipäänsärlyn synnyssä. Tarkasti ei kuitenkaan tiedetä, miten CGRP liittyy migreenipäänsärlyn patofysiologiaan. (Lassen et al., 2002.) Kroonista migreeniä sairastavilla puolestaan on voitu todeta kohonneita veren CGRP-pitoisuuksia myös kohtausten ulkopuolella (Iyengar et al., 2019).

Magnesiumin alhaisten pitoisuuksien on voitu todeta olevan migreenin itsenäinen riskitekijä. Aiheesta on tehty useita tutkimuksia, mutta niissä on keskitytty lähinnä akuutin migreenikohtauksen aikaisiin seerumin magnesiumipitoisuuksiin. Tapaus-verrokkitutkimuksessa 40 migreeniä sairastavalta ja 40 verrokilta mitattiin seerumin magnesiumipitoisuuksia. Verrokkiryhmän henkilöillä seerumin magnesiumipitoisuus oli keskimäärin 1.95 mg/dl, migreeniä sairastavilla kohtausten välissä magnesiumipitoisuus oli

keskimäärin 1.3 mg/dl ja kohtausten aikana 1.09mg/dl. Migreeniä sairastavilla tutkittavilla seerumin magnesiumpitoisuudet olivat siis matalammat kuin verrokkiryhmässä, erityisesti kohtausten aikana. Tulosten perusteella voidaan arvioida, että oireettomalla migreenipotilaalla viitearvojen alapuolella oleva magnesiumpitoisuus seitsenkertaistaa akuutin migreenikohtauksen riskin. (Assarzagdegan et al, 2016.)

Tanskalaisessa kohorttitutkimuksessa tutkittiin migreenin ja psoriasisin välistä yhteyttä näiden mahdollisesti yhtenevien patofysiologisten mekanismien vuoksi. Tulosten katsottiin viittaavan siihen, että psoriasisella ja migreenillä on psoriasisin vaikeusasteesta riippuvainen yhteys, mitä vaikea-asteisempi psoriasis, sitä enemmän migreeniä esiintyi. Tutkimukseen osallistuneiden kardiovaskulaarisia riskitekijöitä tarkasteltaessa todettiin, että psoriasisin vaikeusasteeseen liittyvä riski sairastua migreeniin oli itsenäinen riskitekijä muihin huomioon otettuihin kardiovaskulaaririskitekijöihin verrattuna. Siten ajateltiin, että psoriasisista ja migreeniä yhdistävä tekijä voisi olla jokin inflammatorinen mekanismi. (Egeberg et al., 2015.)

Glutamaatin ja migreenin yhteydestä on tehty useita tutkimuksia. Glutamaatti on aivojen pääasiallinen eksitatorinen välittäjäaine, ja vastaa noin 75%:sta aivojen eksitatorisesta transmissiosta (Barrett et al, 2012). Tutkimuksissa on selvitetty muun muassa plasman, verihiutaleiden, erytrosyyttien, aivo-selkäydinnesteen sekä virtsan glutamaattipitoisuuksia. Kuitenkaan näistä ei ole saatu yhteneviä tuloksia, jotka viittaisivat glutamaatilla olevan yhteyttä migreenikohtauksiin tai migreeniin yleisesti. (Garcia-Martin et al, 2013.)

Veri-aivoesteen integriteetin on aiemmin vailla näyttöä epäilty liittyvän migreenin patofysiologiaan. European Journal of Neurology:ssa vuonna 2017 julkaistussa artikkelissa Amin et al. tutkivat veri-aivoesteen eheyttä migreeniä sairastavilla potilailla. Tutkimuksessa 19 potilaalta kuvattiin aivojen DCE-MRI akuutin migreenikohtauksen aikana, sekä oireettomassa vaiheessa, 48 tuntia viimeisimmästä päänsärystä ja 72 tuntia viimeisimmästä migreenikohtauksesta. Veri-aivoesteen permeabiliteetissa ei voitu kuvantamisella todentaa eroa akuutin migreenikohtauksen ja oireettoman vaiheen välillä, eikä myöskään puolieroa akuutin kohtauksen aikana hemisfäärien kivuliaan ja kivuttoman puolen välillä. (Amin et al., 2017.)

4 MIGREENIN LÄÄKEHOITO

4.1 Migreenin lääkehoidon yleiset linjaukset Suomessa

Suomessa lievän tai kohtalaisen migreenipäänsäryn ensisijaisia lääkehoitoja ovat migreenin käypä hoito- suosituksen mukaisesti tulehduskipulääkkeet ja pahoinvointilääkkeet. Vaikean tai invalidisoivan migreenipäänsäryn lääkehoitoon kuuluvat triptaanit. Tulehduskipulääkkeillä tarkoitetaan tässä asetyylisalisyylihappoa, parasetamolia ja NSAID-ryhmän lääkkeitä. Pahoinvointilääkkeistä migreenin hoitoon kuuluvat metoklopramidi ja proklooriperatsiini. Tulehduskipulääkkeistä ensisijaisia ovat ASA ja parasetamoli, joista ASA on tehokkaammaksi osoitettu. Sillä on kuitenkin enemmän esimerkiksi maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, ja lisäksi esiintyy yliherkkyyttä ASA:a kohtaan. (Migreeni: Käypä hoito-suositus, 2015.)

4.2 Tulehduskipulääkkeet

Asetyylisalisyylihappo (ASA) on analgeettinen, antipyreettinen ja lievästi anti-inflammatorinen, epäselektiivinen tulehduskipulääke. Asetyylisalisyylihapposta on saatavilla Suomessa käsikauppavalmisteita tabletti- ja poretablettimuotoisena, sekä yhdistelmävalmisteina, joissa on asetyylisalisyylihapon lisäksi kodeiinia. Sen puoliintumisaika on lyhyt, se imeytyy hyvin mahalaukusta ja ohutsuolen yläosasta. Tavallisimpana haittavaikutuksena ASA:lla on mahalaukun limakalvovaurio. Muutoinkin ASA:n haittavaikutukset ovat yhtäläiset muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (Moilanen ja Kankaanranta, 2017). Cochrane-katsauksessa (Kirthi V, Derry S, Moore RA. 2013) käsiteltiin 13 randomisoitua kaksoissokkotutkimusta, joihin lukeutui yhteensä 4222 tutkittavaa, joilla oli kohtalaisia tai vaikeita migreenikohtauksia. Osassa näistä tutkimuksista verrattiin lumelääkettä ja ASA:a, osassa ASA:a ja toista kohtauslääkitystä, esimerkiksi sumatriptaania. ASA annoksilla 900mg tai 1000mg tai aspiriini 900mg yhdistettynä antiemeetti metoklopramidiin oli lumelääkettä parempi hoito. Epätoivottuja sivuvaikutuksia sai asetyylisalisyylihappoa tai asetyylisalisyylihappoa ja metoklopramidia käyttäneistä osallistujista hieman suurempi osuus kuin lumelääkettä saaneista osallistujista. Yhteenvedona Cochrane-katsauksessa päädyttiin siihen, että osalle migreenikohtauksista kärsivistä ASA näillä annoksilla voi olla toimiva lääkehoito.

Parasetamoli on antipyreettinen ja analgeettinen tulehduskipulääke, jonka vaikutusmekanismi on osittain epäselvä. Parasetamoli ei estä prostaglandiinien synteesiä perifeerisessä kudoksessa muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin, vaan sen on ajateltu muodostavan aivoissa ja selkäytimessä arakidonihapon kanssa konjugoituessaan metaboliittia, joka estää sekä COX-1:tä että COX-2:ta. Parasetamoli imeytyy suun kautta nopeasti, huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30-60 minuutissa. Parasetamolin haittavaikutusprofiili suositusannoksia noudatettaessa on suotuisampi kuin muilla tulehduskipulääkkeillä. Lumelääkkeeseen verrattaessa se ei aiheuta lumelääkettä enempää ruoansulatuskanavan haittoja, munuaishaittoja eikä sillä ole vaikutuksia veren hyytymiseen. Liian suurina annoksina vaarana on kuitenkin parasetamolimyrkytys. (Moilanen ja Kankaanranta, 2017.)

Cochrane-katsauksessa parasetamolin tehosta akuutin migreenin hoidossa aikuisilla on käsitelty 11 randomisoitua kaksoissokkotutkimusta, joihin lukeutui yhteensä 2942 tutkittavaa. Parasetamolia annosteltiin 1000mg kaikissa näissä tutkimuksissa, osassa yhdistettynä johonkin toiseen migreenin lääkehoitoon, toisissa pahoinvointilääkkeeseen, osassa yksinään. Parasetamolin todettiin olevan lumelääkettä tehokkaampi vertailtaessa kivuttomuutta 2 tunnin kohdalla. Katsauksessa tulkittiin näitä tuloksia siten, että mikäli muut tulehduskipulääkkeet ovat vasta-aiheisia, voi parasetamoli joissain tapauksissa olla toimiva, mikäli migreenikohtaukset eivät ole invalidisoivia. Kuitenkin, mikäli muita vaihtoehtoja olemassa migreenin lääkehoitoon, ovat ne todennäköisemmin parasetamolia vaikuttavampia. (Derry S, Moore RA, 2013.)

Ibuprofeeni, ketoprofeeni ja diklofenaakki ovat ASA:n ja parasetamolin tavoin epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä. Ibuprofeeni ja ketoprofeeni kuuluvat molemmat propionihappojohdoksiin. Ibuprofeeni on pitkään ollut Suomen käytetyin tulehduskipulääkevalmiste, ja sitä on käsikauppavalmisteena saatavilla. Anti-inflammatorisen vaikutuksen saavuttamiseksi vaaditaan pääsääntöisesti isompia annoksia, kun taas analgeettinen vaikutus saavutetaan pienemmilläkin annoksilla. Farmakokineettisesti ibuprofeeni ja ketoprofeeni ovat varsin samankaltaisia. Molemmilla huippupitoisuus suun kautta annosteltuna saavutetaan noin 0,5-2 tunnin aikana, ja niiden puoliintumisaika on noin kaksi tuntia. Haittavaikutusprofiili on muutoin samankaltainen kuin muillakin tulehduskipulääkkeillä, lukuun ottamatta maha-suolikanavan haittoja, joiden suhteen pienellä

annoksella ibuprofeenilla nähdään muita vähemmän haittoja. Ketoprofeenilla taas maha-suolikanavan haittoja esiintyy enemmän kuin muilla tulehduskipulääkkeillä (Moilanen ja Kankaanranta, 2017). Cochrane-katsauksessa ibuprofeenin käytöstä joko yksinään tai antiemeetin kanssa akuutin migreenikohtauksen hoidossa todettiin sekä 200mg:n että 400mg:n annosten olevan lumelääkettä tehokkaampia kivuttomuuden saavuttamisessa yhden, kahden ja 24 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Näistä annoksista 400mg:n annos oli tehokkaampi. Ketoprofeenin toisen enantiomeerin, deksketoprofeenin, on osoitettu olevan tehokas kivuttomuuden saavuttamisessa kahden ja 48 tunnin kohdalla lääkkeen otosta (Yang et al.,2019). Tutkimuksia pelkästä ketoprofeenista akuutin migreenikohtauksen hoidossa ei juuri ole tehty.

Diklofenaakki kuuluu etikkahappojohdoksiin, ja sen COX-1/COX-2-estosuhte on muita perinteisiä tulehduskipulääkkeitä edullisempi. Maha-suolikanavan haittoja on diklofenaakilla todettu vähemmän, mutta sen sijaan sillä esiintyy usein lievää ja ohittuvaa maksaentsyymiarvojen kohoamista. Sen huippupitoisuus saavutetaan suun kautta otettuna 20 minuutissa- 2 tunnissa, ja sen puoliintumisaika on noin 2 tuntia, eli hyvin lähellä aiemmin mainittuja ibuprofeenin ja ketoprofeenin vastaavia farmakokineettisiä ominaisuuksia (Moilanen ja Kankaanranta, 2017). Cochrane-katsauksessa diklofenaakista migreenin hoidossa käsiteltiin kliinisiä tutkimuksia diklofenaakin vaikutuksista akuutin migreenikohtauksen hoitoon. Tutkimuksissa vertailtiin primaaristi kivuttomuutta 2 tunnin kohdalla, kivun vähenemistä 2 tunnin kohdalla ja sekundaarisesti kivun voimakkuutta tai oireettomuutta 24 tunnin kohdalla. 50 mg:n annoksella keskimäärin 22% osallistujista oli kivuttomia 2 tunnin kohdalla lääkkeen otosta, 55% kipu oli vähentynyt, ja 24 tunnin kohdalla 19% oli kivuttomia. Näiden tulosten perusteella tässä artikkelissa tulkittiin, että vaikka diklofenaakki sopii joillekin migreenin kohtauslääkitykseksi, lähes puolelle osallistujista sillä ei saatu merkittävää kipua helpottavaa vaikutusta 2 tunnin kohdalla. (Derry S, Rabbie R, Moore RA, 2013.) Muitakin epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä on olemassa, mutta ne eivät käytännössä ole yhtä yleisessä käytössä kuin edellä mainitut ibuprofeeni, ketoprofeeni ja diklofenaakki, eikä niistä löydy merkittävästi tutkimustietoa migreenin hoidossa, joten ne voidaan jättää tässä käsittelemättä.

4.3 Triptaanit

Triptaanit ovat lääkeryhmä, joka koostuu pääasiassa 5-HT_{1B}- tai 5-HT_{1D}-agonisteista. 5-HT₁-reseptorien stimulaatiolla on hillitsevä vaikutus aivojen elektrofysiologiseen aktiivisuuteen. 5-hydroksitryptamiini, 5-HT eli serotoniini toimii monien fysiologisten vasteiden välittäjäaineena kudoksissa ja ääreis- sekä keskushermostossa. Triptaanien vaikutus migreenikohtauksessa välittyy 5-HT_{1B}-reseptorien kautta vasodilatoituneiden suonien supistumisena, estämällä 5-HT_{1D}-välitteisesti inflammaatiota välittävien neuropeptidien vapautumista ja vasodilataatiota sekä estämällä kipua aikaansaavien hermovälittäjäaineiden vapautumista aivorungossa. Haittavaikutusprofiileiltaan triptaanivalmisteet ovat hyvin samankaltaisia, tavallisimpia haittoja valmisteista ovat kipu pistoskohdassa, pahoinvointi, huimaus, heikotus, kuumotus, väsymys. Triptaanien vasokonstriktiivisen vaikutuksen vuoksi iskeeminen sydänsairaus, sairastetut aivo- tai ääreisverenkierron häiriöt sekä iskeemiselle sydänsairaudelle altistavat riskitekijät ovat vasta-aihe triptaanilääkitykselle. (Pesonen ja Koulu, 2017.)

Ensimmäisenä markkinoille on triptaaneista tullut sumatriptaani, jota voidaan käyttää sekä oraalisesti nautittavana valmisteena, että intranasaalisesti tai peräpuikkona. Triptaanivalmisteet voidaan karkeasti jakaa kahteen ryhmään, joista ensimmäisessä ovat ne valmisteet, joilla vaste saadaan nopeammin: sumatriptaani, almotriptaani, eletriptaani, ritsatriptaani, tsolmitriptaani. Toiseen ryhmään kuuluvat naratriptaani ja frovatriptaani, joilla vaikutus alkaa hitaammin, mutta pitkän puoliintumisajan vuoksi myös kestää pidempään kuin ensimmäisen ryhmän triptaaneilla. (Pesonen ja Koulu, 2017.) Sumatriptaanista oraalisesti käytettynä on runsaasti tutkimuksia akuutin migreenikohtauksen hoidossa, ja näissä on voitu todeta, että millä tahansa sumatriptaanin annoksella sekä kahden että 24 kuluttua saavutettiin lumelääkettä parempi kivunlievitys ja oireettomuus. Kuitenkin erityisesti annosten 50 mg ja 100 mg voitiin huomata ero NNT:ssä näiden tavoitteiden saavuttamiseksi, toisin sanoen 100 mg:n annoksella useamman tutkittavan oireet lievittyivät verrattuna 50 mg:n annokseen (Derry et al., 2012). Myös intranasaalisesti annosteltu sumatriptaani on voitu tutkimuksissa todeta käyttökelpoiseksi akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Pääasiassa tuolloin on tutkittu 10 mg ja 20 mg:n annoksia, joista suuremmalla on saatu alhaisempi eli parempi NNT. (Derry et al., 2012.) Myös sumatriptaanin ihonalaisen annostelun on todettu olevan lumelääkettä tehokkaampaa, ja lisäksi ihonalaisella annostelulla vaikutus alkaa jonkin verran nopeammin kuin esimerkiksi suun kautta annosteltuna (Derry et al., 2012).

4.4 Antiemeetit

Metoklopramidi on 5-HT₄-agonisti, joka vaikuttaa muun muassa nopeuttamalla mahalaukun tyhjenemistä ja tehostamalla sekä ohut- että paksusuolen peristaltiikkaa. Lisäksi se vaikuttaa pahoinvointia ja oksentelua estävästi oksennuskeskuksessa D2-reseptorien salpauksen välityksellä. Tämän D2-reseptorisalauksen vuoksi metoklopramidi voi mahdollisesti aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita (Pesonen ja Koulu, 2017). On osoitettu, että metoklopramidi on yksinään lumelääkettä tehokkaampi sekä kivunlievityksessä, pahoinvoinnin lievittämisessä, että migreenikohtauksen uusimisen estämisessä (Colman et al., 2004).

4.5 Uudet lääkehoitovaihtoehdot akuutin migreenikohtauksen hoidossa

CGRP:n on osoitettu toimivan voimakkaana vasodilataattorina, ja sillä on voitu todeta olevan merkittävä rooli migreenikohtauksen synnyssä. Sen pitoisuus muun muassa sisemmässä vena jugularis:sa on koholla migreenikohtauksen aikana, ja CGRP-infuusiolla saadaan migreeniä sairastavilla aikaan päänsärkyä, viivästetyksi myös migreenikohtauksen kriteerit täyttävää päänsärkyä. (Lassen et al., 2002.) Kohtauslääkkeinä migreenikohtauksen hoitoon on kehitelty CGRP-reseptoriantagonisteja, gepantteja, ja lisäksi migreenin estohoitoon on kehitetty CGRP-reseptorin monoklonaalisia vasta-aineita, joita käsitellään myöhemmin tässä opinnäytetyssä. Näistä U.S. Food And Drug Administration:n, FDA:n, hyväksymiä valmisteita markkinoilla ovat ubrogepantti ja rimegepantti. Näiden on osoitettu olevan lumelääkettä tehokkaampia kivuttomuuden saavuttamisessa kahden tunnin kohdalla. Toisin kuin triptaanit, gepantit eivät aiheuta kallonsisäisten suonten vasokonstriktiota, ja siten niiden arvioidaan olevan turvallisempia kardiovaskulaarisairauksia sairastavilla potilasryhmillä (Do, Guo, Ashina, 2019).

Triptaanien tiedetään olevan tehokkaita migreenikohtauksen hoidossa. Niiden vaikutuksen ajatellaan välittyvän 5-HT_{1B}-reseptoriaktivaation aiheuttaman vasokonstriktion kautta, mutta niillä on agonistivaikutusta myös 5-HT_{1D}- ja 5-HT_{1F}-reseptoreihin, minkä vuoksi lääkekehityksessä on tutkittu myös pelkästään näihin reseptoreihin vaikuttavien agonistien vaikutusta migreenikohtausten hoidossa. 5-HT_{1D}-reseptoriagonisteilla ei kliinisissä kokeissa saatu riittävää vastetta (Do, Guo, Ashina, 2019). 5-HT_{1F}-reseptoriagonisteista FDA on hyväksynyt USA:n markkinoille lasmiditaani-valmisteeseen, joka luokitellaan kuuluvaksi ditaani-

valmisteisiin. 5-HT_{1F}-reseptoria esiintyy muun muassa kolmoishermon hermosolmun alueella. Sen aktivaatio ei aiheuta vasokonstriktiota, joten toisin kuin triptaanit, ditaanit eivät oletettavasti ole vasta-aiheisia kardiovaskulaarisairauksia sairastavilla (Szkutnik-Fiedler, 2020).

4.6 Migreenin estohoito

Suomessa migreenin estohoitoa katsotaan olevan aiheellista harkita, mikäli kohtauksia esiintyy muutamia kuukaudessa. Kuitenkin, mikäli potilas tällaisessa tilanteessa on tyytyväinen kohtauslääkityksen tuomaan apuun, voidaan jatkaa pelkällä kohtauslääkityksellä. Migreenin Käypä hoito-suosituksen mukaiset aiheet migreenin estolääkityksen aloitukselle ovat vähintään viisi särkypäivää ja kaksi tai kolme migreenikohtausta kuukauden aikana. Kohtausten tulisi olla vaikeita, jokapäiväistä elämää haittaavia, sekä kohtauslääkityksen teho huono tai toteuttaminen vaikeaa, jotta estohoito lääkkeellisesti on aiheellista. Estohoitoa on jatkettava vähintään kahden-kolmen kuukauden ajan, jotta sen toimivuudesta voidaan varmistua, ja hoidon tehoa on tämän jälkeen seurattava aluksi kahden-kolmen kuukauden välein ja jatkossa puolen vuoden - vuoden välein. Suomessa käytettyihin lääkkeellisiin estohoitoihin kuuluvat reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavista lääkkeistä kandesartaani ja lisinopriili, beetasalpaajat, kalsiumsalpaajista verapamiili, trisyklisistä masennuslääkkeistä amitriptyliini ja nortriptyliini, muista masennuslääkkeistä venlafaksiini, neuromodulaattoreista natriumvalproaatti ja topiramaatti, sekä botuliinitoksiini. (Migreeni: Käypä hoito-suositus, 2015.)

Beetasalpaajat eli beta-adrenergisten reseptorien salpaajat ovat käyttökelpoisia migreenin estohoidossa. Käytetyimpiä ja tutkituimpia ovat propranololi ja metoprololi, ja molemmat näistä on voitu todeta lumelääkettä tehokkaammiksi päänsärkypäivien vähentämiseksi kuukaudessa (Jackson et al., 2019). Niiden vaikutusmekanismi migreenikohtausten estossa ei kuitenkaan ole täysin selvä. Niiden tiedetään kuitenkin läpäisevän veri-aivoesteen, ja on näyttöä siitä, että ne muuttavat aivokuoren eksitabiliteettia ja migreenissä esiintyvää epänormaalia aivokuoren tiedonkäsittelyä. Lisäksi propranololin ja timololin affiniteetti 5-HT-reseptoreihin on suurta, ja 5-HT-reseptorien on osoitettu keskeisesti liittyvän migreenin patofysiologiaan. Propranololi estää typpioksidin tuotantoa, ja siten mahdollisesti vähentää

trigemiovaskulaarisen kompleksin aktivaatiota, mikä on myöskin keskeiseksi osoitettua migreenin patofysiologiassa. (Fumagalli et al., 2020.)

Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavista lääkkeistä migreenin estohoidossa on käytetty pääasiassa kandesartaania ja lisinopriiliä. Näistä molemmat on tutkimuksissa voitu osoittaa lumelääkettä tehokkaammiksi päänsärkypäivien vähentämisessä kuukaudessa (Shamliyan et al., 2013). Näistä lisinopriili kuuluu angiotensiiniä konvertoivan entsyymin eli ACE:n estäjiin, ja kandesartaani angiotensiini II-reseptorisalpaajiin eli AT₁-reseptorisalpaajiin. ACE:n estäjät vähentävät verisuonia supistavan angiotensiini II:n muodostumista sekä hidastavat verisuonien laajenemista aiheuttavan bradykiniinin hajoamista, ja siten alentavat verenpainetta. AT₁-reseptorisalpaajat samoin alentavat verenpainetta (Kantoja ja Mervaala, 2017). Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden vaikutuksen migreenin estohoidossa on ajateltu liittyvän niiden angiotensiini II:n pitoisuutta alentavaan vaikutukseen. Täysin varmaa tietoa siitä, millä mekanismeilla ne toimivat migreenin estohoidossa, ei kuitenkaan ole (Tronvik et al., 2003).

Uutena markkinoille ovat viime vuosina tulleet kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin, calcitonin gene related peptide:n (CGRP) reseptorin monoklonaaliset vasta-aineet. Näitä ovat muun muassa erenumabi, fremanetsumabi ja galkanetsumabi. CGRP:n yhteys migreenikohtauksen syntyyn on osin edelleen epäselvä. Migreenikohtausten aikana on voitu osoittaa normaalitilanteeseen verrattuna kohonneita CGRP-pitoisuuksia vena jugularis interna:sta otetuissa näytteissä. Muun muassa kovakalvon veriviemärit laskevat näihin laskimoihin. Lisäksi infusoimalla migreeniä sairastaviin koehenkilöihin CGRP:tä, on saatu aikaiseksi päänsärkyä, sekä joillakin koehenkilöillä viivästetysti migreenikohtauksen kriteerit täyttävä päänsärky. (Lassen et al., 2002.) Tältä pohjalta on lähdetty kehittämään muun muassa CGRP-reseptorin monoklonaalisia vasta-aineita, joita on viime vuosina tullut markkinoille useampia. Erenumabi on humanisoitu IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu CGRP-reseptoriin. Sitä annostellaan kerran kuukaudessa ihon alle. Tutkimuksissa suuremmalla 140 mg:n annoksella jopa 50% koehenkilöistä saavutti yli 50%:n vähenemisen kuukausittaisissa päänsärkypäivissä, mikä oli merkitsevä verrattuna lumelääkkeeseen. Merkittäviä haittavaikutuksia ei erenumabilla ollut lumelääkkeeseen verrattuna enempää. Fremanetsumabi on myös humanisoitu IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu puolestaan CGRP:n ligandeihin. Myös fremanetsumabin annostelu tapahtuu kuukausittaisina ihonalaisina pistoksina. Yli 50%:n vähenemisen kuukausittaisissa

päänsärkyä koki kliinisessä kokeessa 41% kuukausittaisen 225mg:n injektion saaneista tutkittavista, mikä oli merkitsevästi parempi tulos kuin lumelääkettä saaneessa ryhmässä. Galkanetsumabi puolestaan on humanisoitu IgG4-vasta-aine, joka sitoutuu CGRP:n ligandeihin. Jopa 60% tutkittavista saavutti tutkimuksessa yli 50%:n vähenemisen kuukausittaisissa päänsärkyä kalkanetsumabin avulla, kun taas lumelääkettä saaneista vain 38% saavutti tämän. Huomattavaa näissä monoklonalisissa vasta-aineissa on se, että joillakin tutkittavilla niiden avulla saavutettiin jopa yli 75%:n väheneminen kuukausittaisissa päänsärkyä. (Do, Guo, Ashina, 2019.)

4.7 Lääkkeettömät hoitokeinot

Migreenikohtauksen hoidossa on tutkittu myös muun muassa happihoitoa, joka on käytössä sarjoittaisessa päänsärkyssäkin. Singhal ja työtoverit tutkivat normobaarisen happihoidon vaikutusta migreenikohtauksen hoidossa. 22 osallistujan kliinisessä kokeessa verrattiin normobaarista happihoitoa lumelääkkeeseen, joka tässä tapauksessa oli tavallista ilmaa. Osallistujat itse aloittivat happihoidon kotonaan kohtauksen alkaessa. Primaaristi vertailtiin kivun helpottumista 30 minuutin kuluessa, ja tässä ei löydetty merkittävää eroa happihoidon ja lumelääkkeen välillä. Kuitenkin 60 minuutin kohdalla happihoitoa saaneista tilastollisesti merkittävä osuus sai lievitystä kipuun happihoidolla. Tutkimuksen pieni otanta kuitenkin haittaa sen tulkitsemista. (Singhal et al., 2017.)

Lääkkeettömänä hoitokeinona migreeniin on kokeiltu myös vagushermostimulaatiota. Noin puolet osallistujista saavutti vagushermostimulaatiolla helpotusta migreenikohtauksen aiheuttamaan kipuun 2 tunnin kohdalla, verrattuna verrokina olleeseen lumelaitetta käyttäneeseen ryhmään, jossa 32%:lla osallistujista kipu oli 2 tunnin kohdalla lievempää. (Tassorelli C, 2018)

Suonensisäisen nesteytyksen merkitystä akuutin migreenikohtauksen hoidossa selvitettiin post hoc-analyysissä. Tutkimuksen aineisto otettiin 4 aiemmasta päivystyspisteissä toteutetusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa potilaille oli akuutin migreenikohtauksen hoitoon annettu metoklopramidia, ja osalle potilaista sen ohella suonensisäisesti nesteytystä. Mitattaessa kivun vähenemistä VAS-asteikolla, ei suonensisäisesti nesteytettyjen ja pelkkää

metoklopramidia saaneiden potilaiden välillä ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Nesteytettyjen potilaiden VAS parani keskimäärin 4.5 ja pelkkää metoklopramidia saaneiden VAS 5.1 yksikköä. Tästä voidaan tulla siihen johtopäätökseen, että vaikka päivystykseen akuutin migreenikohtauksen vuoksi hakeutuvat potilaat usein saavat suonensisäistä nesteytystä esimerkiksi oksentelusta ja pahoinvoinnista mahdollisesti aiheutuvaan kuivumaan, eivät he ilmeisesti merkittävästi hyödy tästä. (Balbin et al.,2016.)

5 PÄÄTELMÄT

Migreeni on yleinen päänsärkysairaus, jota sairastaa noin 14% väestöstä. Se aiheuttaa merkittävästi sairauspoissaoloja. Migreenin diagnostiikassa voidaan erotella erityisesti auraton ja aurallinen migreeni, joista aurallinen voidaan edelleen jakaa useampaan eri luokkaan, joista yleisin on tyypillinen aurallinen migreeni. Lisäksi tunnistetaan krooninen migreeni erillisenä diagnoosinaan. Migreenin patofysiologiasta on 2000-luvulla saatu runsaasti uutta tietoa, edelleen ei kuitenkaan tiedetä migreenin tarkkaa patofysiologista syntymekanismia. Migreeniin on todettu liittyvän perinnöllinen taipumus, ja on löydetty joitakin geenejä, jotka liittyvät tähän migreenin perinnöllisyyteen.

Patofysiologian tietämyksen edistyttyä on lääkekehityksessäkin viime vuosina nähty edistystä, ja markkinoille on tullut tai tulossa useita uusi lääkkeitä, joiden vaikutusmekanismi liittyy kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin reseptoriin. Kohtauslääkkeitä on kehitetty, jotka estävät tätä reseptoria, ja lisäksi migreenin estohoitoon on kehitelty kerran kuussa ihon alle pistettäviä vasta-ainevalmisteita, jotka sitoutuvat tämän peptidin reseptoriin. Erityistä näissä valmisteissa aiempiin estohoitovaihtoehtoihin verrattuna on se, että osalla tutkittavista näillä on saatu huomattavan hyvä vaste, jopa yli 75%:n väheneminen päänsärkypäivissä. Kuitenkin on todettava, että lisää tutkimusta tarvitaan migreenin patofysiologian tarkemmaksi selvittämiseksi. Näin myös lääkekehitykseen saadaan uusia vaihtoehtoja lääkekehityksen kohteiksi.

LÄHTEET

- Amin, F. M., Hougaard, A., Cramer, S. P., Christensen, C. E., Wolfram, F., Larsson, H. B. W., & Ashina, M. (2017). Intact blood–brain barrier during spontaneous attacks of migraine without aura: a 3T DCE-MRI study. *European Journal of Neurology*, 24(9), 1116–1124. <https://doi.org/10.1111/ene.13341>
- Ashina, M., Hansen, J. M., Do, T. P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., & Moskowitz, M. A. (2019). Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *The Lancet. Neurology*, 18(8), 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
- Assarzadegan, F., Asgarzadeh, S., Hatamabadi, H. R., Shahrami, A., Tabatabaey, A., & Asgarzadeh, M. (2016). Serum concentration of magnesium as an independent risk factor in migraine attacks: A matched case-control study and review of the literature. *International Clinical Psychopharmacology*, 31(5), 287–292. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000130>
- Balbin, J. E. B., Nerenberg, R., Baratloo, A., & Friedman, B. W. (2016). American Journal of Emergency Medicine Intravenous fluids for migraine: a post hoc analysis of clinical. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(4), 713–716. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.080>
- Balbin, J. E. B., Nerenberg, R., Baratloo, A., & Friedman, B. W. (2016). Intravenous fluids for migraine: A post hoc analysis of clinical trial data. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(4), 713–716. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.080>
- Colman, I., Brown, M. D., Innes, G. D., Grafstein, E., Roberts, T. E., & Rowe, B. H. (2004). Parenteral metoclopramide for acute migraine: Meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 329(7479), 1369–1372. <https://doi.org/10.1136/bmj.38281.595718.7C>
- Derry, C. J., Derry, S., & Moore, R. A. (2012). Sumatriptan (intranasal route of administration) for acute migraine attacks in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(2), CD009663. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009663>
- Derry, S., & Moore, R. A. (2013). Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4), CD008040. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008040.pub3>
- Derry, S., Rabbie, R., & Moore, R. A. (2013). Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4), CD008783. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008783.pub3>
- Do, T. P., Guo, S., & Ashina, M. (2019). Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0974-3>
- Egeberg, A., Mallbris, L., Hilmar Gislason, G., Skov, L., & Riis Hansen, P. (2015). Increased risk of migraine in patients with psoriasis: A Danish nationwide cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(5), 829–835. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.039>
- Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B. S., Palta, P., Esko, T., Pers, T. H., Farh, K.-H., Cuenca-Leon, E., Muona, M., Furlotte, N. A., Kurth, T., Ingason, A., McMahon, G., Ligthart, L., Terwindt, G. M., Kallela, M., Freilinger, T. M., Ran, C., Gordon, S. G., ... Palotie, A. (2016). Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature Genetics*, 48(8), 856–866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). Cephalalgia: An International Journal of Headache, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>

Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache, 59(5), 659–681. <https://doi.org/10.1111/head.13529>

Kantola I, Mervaala E. Verenpainetaudin, sepevaltimotaudin ja sydämen vajaatoiminnan lääkehoito. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, toim. Farmakologia ja Toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2017, s. 623-650.

Kirthi, V., Derry, S., & Moore, R. A. (2013). Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(4), CD008041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub3>

Korolainen, M. A., Kurki, S., Lassenius, M. I., Toppila, I., Costa-Scharplatz, M., Purmonen, T., & Nissilä, M. (2019). Burden of migraine in Finland: Health care resource use, sick-leaves and comorbidities in occupational health care. Journal of Headache and Pain, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0964-5>

Lassen, L. H., Haderslev, P. A., Jacobsen, V. B., Iversen, H. K., Sperling, B., & Olesen, J. (2002). CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia, 22(1), 54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>

Lipton, R. B., & Bigal, M. E. (2005). The epidemiology of migraine. The American Journal of Medicine Supplements, 118, 3–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.014>

Migreeni. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 27.9.2020). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Moilanen E, Kankaanranta H. Eikosanoidit ja tulehduskipuläkkeet. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, toim. Farmakologia ja Toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2017, s. 307-342.

Neurotransmitters and Neuromodulators. Kirjassa: Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H, toim. Ganong's Review of Medical Physiology. New York: McGraw-Hill Medical 2012, s. 135-153.

Olesen et al Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). Cephalalgia: An International Journal of Headache, 38(1), 1–211.

Pesonen U, Koulu M. 5-hydroksitryptamiini ja 5-HT-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, toim. Farmakologia ja Toksikologia. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina 2017, s. 291-305.

Puledda, F., Messina, R., & Goadsby, P. J. (2017). An update on migraine: current understanding and future directions. Journal of Neurology, 264(9), 2031–2039. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8434-y>

Rabbie, R., Derry, S., & Moore, R. A. (2013). Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(4), CD008039. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008039.pub3>

Shamliyan, T. A., Choi, J. Y., Ramakrishnan, R., Miller, J. B., Wang, S. Y., Taylor, F. R., & Kane, R. L. (2013). Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *Journal of General Internal Medicine*, 28(9), 1225–1237. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2433-1>

Singhal, A. B., Maas, M. B., Goldstein, J. N., Mills, B. B., Chen, D. W., Ayata, C., Kacmarek, R. M., & Topcuoglu, M. A. (2017). High-flow oxygen therapy for treatment of acute migraine: A randomized crossover trial. 37(8), 730–736. <https://doi.org/10.1177/0333102416651453>

Soinila S. ja Kaste M. (toim.). *Neurologia* [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2015 (luettu 22.01.2021). Saatavilla Internetissä (vaatii käyttäjätunnuksen): www.oppiportti.fi/op/opk04598.

Szkutnik-Fiedler, D. (2020). Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Drug-Drug Interactions of New Anti-Migraine Drugs-Lasmiditan, Gepants, and Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) Receptor Monoclonal Antibodies. *Pharmaceutics*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121180>

Yang, B., Xu, Z., Chen, L., Chen, X., & Xie, Y. (2019). The efficacy of dexketoprofen for migraine attack: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medicine*, 98(46), e17734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017734>