

**KIRJALLISUUSKATSAUS AKUUTIN MIGREENIN
HOITOSUOSITUKSISTA JA SEN HOITOON
KÄYTETYISTÄ LÄÄKKEISTÄ**

Sampo Antila

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

Tammikuu 2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos

SAMPO ANTILA: KIRJALLISUUSKATSAUS AKUUTIN MIGREENIN HOITOSUOSITUKSISTA JA SEN HOITON KÄYTETYISTÄ LÄÄKKEISTÄ

Kirjallinen työ, 40 s.
Ohjaaja: dosentti Marja-Liisa Sumelahti

Helmikuu 2011

Avainsanat: Triptaanit, tulehduskipulääkkeet, pahoinvointilääkkeet
migreenikohtauksen hoito.

TIIVISTELMÄ

Migreeni on krooninen, jaksoittain ilmenevä päänsärkyoireyhtymä, jonka esiintyvyys ja kuormittavuus ovat suuria. Migreenistä on laadittu vuonna 2002 Käypä hoito -suositus, joka on päivitetty vuonna 2008.

Valmisteista löytyvä tutkimustieto on varsin monimuotoista ja hoitosuosituksia on tehty paljon. Vanhemmista valmisteista löytyvät tutkimukset eivät välttämättä ole laadullisesti riittäviä ja uudemmatkin saattavat olla hieman suppeita. Tutkimuksia on koottu yhteen myös näytönastekatsauksiin ja meta-analyyseihiin. Näistä löytyykin kattavin tieto, mikä saatavilla on, jos vain eri tutkimuksista saatava tieto on ollut yhdistettävissä.

Kirjallisuuskatsauksessa käsittelem migreenin akuutihoidossa käytettäviä lääkkeitä pääasiassa hoitosuosituksen ja näytönastekatsauksien pohjalta. Niistä valmisteista, joista ei kattavaa näytönastekatsausta löydy, olen tehnyt artikkelihaun keskittyen satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin.

Tavallisimpia hoidossa käytettäviä valmisteita ovat parasetamoli ja tulehduskipulääkkeet, joita suositetaan käytettävän lievien kohtausten hoitoon. Niiden yhdistämisestä suun kautta otettavaan pahoinvointilääkkeeseen voi olla hyötyä. Vaikeampien kohtausten hoitoon suositellaan triptaaneja, jotka ovat yleistyneet viimeisen 20 vuoden aikana. Niitä on markkinoilla 7 eri valmistetta, ja tutkimusnäyttöä alkaa ainakin sumatriptaanista olla jo melko paljon. Sumatriptaanista on olemassa geneerisiä valmisteita.

Tulehduskipulääkkeet ovat ensilinjan valmisteita lievien haittavaikutustensa vuoksi. Kuitenkin triptaanit ovat osoittautuneet joiltakin osin perinteisiä kipulääkkeitä tehokkaammiksi mutta myös heikommin siedetyiksi. Eri triptaanien tehoissa on havaittu eroja. Muista valmisteista, kuten pahoinvointilääkkeistä, ergotamiineista ja opiaateista, näyttöä on vähemmän. Dihydroergotamiinista voisi olla hyötyä myös ensilinjan valmisteena, mutta kattavia, vertailevia tutkimuksia on vähän.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Migreenin epidemiologia	1
1.2 Migreenin luokittelu ja diagnostiikka	2
1.2.1 Auraton migreeni	2
1.2.2 Aurallinen migreeni	3
1.2.3 Muut migreenin tyypit	4
1.3 Patofysiologia	4
1.4 Migreenin kohtauslääkkeiden vaikutusmekanismit	6
1.4.1 Tulehduskipulääkkeet, opiaatit ja antiemeetit	6
1.4.2 Triptaanit ja ergotamiinit	6
2 MIGREENIKOHTAUKSEN HOIDON NYKYSUOSITUKSET	7
2.1 Suomalaiset hoitosuosituksset	7
2.1.1 Akuutin kohtauksen hoito ensiavussa	7
2.1.2 Migreenin kohtaushoito	8
2.2 Muita suosituksia	10
2.2.1 Eurooppalainen suositus	10
2.3.2 Hoitosuositus Yhdysvalloissa	11
3 TUTKIMUKSET MIGREENILÄÄKKEIDEN TEHOSTA JA TURVALLISUUDESTA	12
3.1 Tutkimustiedon laatu	12
3.2 Tiedonhaku	13
3.3 Tutkimusten yleiset piirteet	14
3.3.1 Tutkimuspotilaita koskevat kriteerit	14
3.3.2 Tutkimusasetelmat ja interventiot	14
3.3.3 Päätetapahtumat	15
3.4 Kohtauslääkkeiden teho ja turvallisuus Cochrane-katsauksissa	16
3.4.1 Ibuprofeeni	16
3.4.2 Asetyyliisalisyylihapo	17
3.4.3 Parasetamoli	18
3.4.4 Sumatriptaani	18
3.5 EBM-tutkimustulokset triptaaneista	20
3.5.1 Yleistä triptaaneista	20
3.5.2 Eletriptaani	21
3.5.3 Ritsatriptaani	21
3.5.4 Tsolmitriptaani	22
3.5.5 Almotriptaani	23

3.5.6 Naratriptaani	23
3.5.7 Sumatriptaani	24
3.5.8 Frovatriptaani	25
3.5.9 Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmävalmiste	26
4 MIGREENILÄÄKKEET MUISSA KLIINISISSÄ TUTKIMUKSISSA	26
4.1 Tulehduskipulääkkeet	26
4.1.1 Naprokseeni	27
4.1.2 Diklofenaakki	27
4.1.3 Rofekoksibi	28
4.2 Dopamiiniantagonistit	28
4.2.1 Proklooriperatsiini	29
4.2.2 Metoklopramidi	29
4.2.3 Muut	30
4.3 Ergotamiinit	30
4.4 Opiaatit	32
5 POHDINTA	33
5.1 Hoitosuosituksset	33
5.2 Kohtausvalmisteiden teho ja turvallisuus	34
Viitteet	37

1 JOHDANTO

Migreeni on krooninen jaksoittain ilmenevä päänsärkyoireyhtymä, joka kuormittaa terveydenhuoltoa ja potilasta merkittävästi. Sen esiintyvyys väestössä on noin 11 %, ja suuri osa saa kohtauksia kuukausittain. Esiintyvyys on suurimmillaan työikäisillä, ja migreeni heikentää elämänlaatua ja vaikuttaa työkykyyn. Lisäksi depressioalttius ja unihäiriöt ovat yleisempiä migreeniä sairastavilla kuin terveillä. (Stovner ym. 2007)

1.1 Migreenin epidemiologia

Yhdysvalloissa on tehty kolme suurta kyselytutkimusta migreenin esiintyvyydestä, joissa otettiin huomioon ikä, sukupuoli, tulot, koulutus, rotu ja maantieteellinen sijainti. Tutkimukset tehtiin vuosina 1989, 1999 ja 2004 (Stewart ym. 1992, Lipton ym. 2001, Lipton ym. 2007). Esiintyvyydessä ei ole tapahtunut suuria muutoksia (Robbins ja Lipton 2010).

Naisilla migreeni on huomattavasti yleisempää kaikissa ikäryhmissä. Suhde miehiin verrattuna on 2,8:1 ja 40–45-vuotiaiden ryhmässä suhde oli suurimmillaan 3,1:1. Perheen tuloilla on vaikutusta esiintyvyyteen vain potilailla, joilla ei ole sukurasitetta migreeniin. Myös eri maanosissa ja kansanryhmissä esiintyvyys vaihtelee. Kaukasialaisilla ja amerikanafrikkalaisilla esiintyvyys on keskimääräistä suurempi ja aasialaisilla pienempi (Robbins ja Lipton 2010). Keskimäärin migreenin esiintyvyys on 11 % maailmanlaajuisesti. (Stovner ym. 2007)

Yli puolella migreenistä kärsivistä esiintyy vähintään yksi vaikea kohtaus kuukaudessa. Yli 80 %:lla on kohtauksen aikana toiminnan heikkoutta, joka on vaikeaa tai keskivaikeaa melkein puolella. Kohtausfrekvenssi kaikilla migreenistä kärsivillä on keskimäärin 1,5 kohtausta kuukaudessa, mutta naisilla myös esiintymistiheys on suurempi (Stewart ym. 1992). Miesten ja naisten kohtaukset ovat erilaisia. Miehillä migreeni alkaa nopeammin ja on kestoaltaan lyhyempi kuin naisilla.

40 prosentilla naisista kohtaus kestää yli vuorokauden. Naisten migreeni myös pahenee ja pitkittyy kuukautisten aikana. (Macgregor 2007, Sumelahti ym. 2008)

1.2 Migreenin luokittelu ja diagnostiikka

Migreenissä päänsärky on pääasiällisin oire ilman taustalla olevaa muuta syytä. Migreenikin voi laueta sekundaarisesti esimerkiksi jännityspäänsärlyn seurauksena, mutta molemmat kuuluvat primaareihin päänsärkyihin. Migreeni puolestaan jaetaan kahteen päätyyppiin ja muutamaaan pienempään tyyppiin taudinkuvan perusteella.

1.2.1 Auraton migreeni

Auraton on migreenin tyypeistä yleisin. Sen diagnostiset kriteerit ICHD-II:n mukaan ovat seuraavat. Yleiset migreenin päänsärkyä koskevat kriteerit ovat kohdat 2–4.

1. Vähintään viisi kohtausta, jotka täyttävät kriteerit 2 ja 3
2. Kohtauksen kesto on 4–72 tuntia hoitamattomana tai hoidon epäonnistuessa
3. Päänsäryllä on ainakin kaksi seuraavista ominaisuuksista
 - a. Toispuoleinen
 - b. Sykkivä
 - c. Keskivaikea tai vaikea
 - d. Fyysinen rasitus pahentaa päänsärkyä
4. Päänsärlyn aikana esiintyy vähintään toinen ao. oireista
 - a. Pahoinvointi ja/tai oksentelu
 - b. Valo- ja ääniyliherkkyys
5. Muu oireyhtymä ei aiheuta oireita. (ICHD-II. IHS. [http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/.](http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/))

Yleistä on aurattoman migreenin vahva yhteys kuukautiskiertoon. Alatyyppejä ovatkin puhdas kuukautismigreeni sekä kuukautisiin liittyvä migreeni.

Erottaminen harvaan esiintyvistä jännityspäänsärystä voi olla vaikeaa, ja siksi diagnoosiin vaaditaan 5 kohtausta. Jos diagnoosi jää epävarmaksi, suositetaan käyttämään todennäköisen aurattoman migreenin diagnoosia. Jos kohtauksia esiintyy yli 15 päivänä kuukaudessa kolmen kuukauden aikana, täyttyy kroonisen migreenin diagnoosi.

1.2.2 Aurallinen migreeni

Aura-oire kehittyy 5–20 minuutissa ja kestää alle tunnin ajan. Migreenille tyypillinen päänsärky seuraa auraoiretta mutta voi toisinaan ilmaantua ilman tyypillisiä piirteitä tai jäädä kokonaan pois. Diagnoosi riippuu päänsärlyn ja auraoireen luonteesta. Eri alatyyppejä ovat

1. Tyypillinen aura ja migreenipäänsärky
2. Tyypillinen aura ja muu kuin migreenipäänsärky
3. Tyypillinen aura ilman päänsärkyä
4. Familiaalinen hemipleginen migreeni
5. Sporadinen hemipleginen migreeni
6. Basilaarimigreeni. (ICHD-II. IHS. http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/.)

Diagnoosiin tarvitaan aurattomasta migreenistä poiketen kaksi kohtausta, jotka täyttävät eri alatyypin kriteerit, eivätkä oireet liity mihinkään muuhun oireyhtymään. Tyypillisen auran ja migreenipäänsärlyn diagnostiset kriteerit ovat:

1. Vähintään kaksi kohtausta, jotka täyttävät edellä mainitut yleiset migreenin kriteerit 2–4
2. Lisäksi esiintyy kaksi seuraavista auraoireista ilman motorista heikkoutta
 - a. Täysin palautuvat positiiviset (esim. valojen välkkyminen, pisteet, viivat) tai negatiiviset (näkökenttäpuutos) näköoireet
 - b. Täysin palautuvat tunto-oireet, kuten pistely tai puutuneisuus
 - c. Täysin palautuva puheentuoton häiriö
3. Vähintään kaksi seuraavista

- a. Homonyymit näköoireet tai yksipuoliset tunto-oireet
 - b. Vähintään yksi aura-oireista kehittyy asteittain täydeksi viiden minuutin keston jälkeen tai muut oireet kehittyvät tämän jälkeen, ja pahentuvat yli 5 min ajan
 - c. Jokainen oire kestää 5–60 minuuttia
4. Aurattoman migreenin kriteerit 2–4 täyttävä päänsärky alkaa auraoireiden aikana tai tunnin sisällä siitä
 5. Muut oireyhtymä ei selitä oireita (ICHD-II. IHS. http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/.)

1.2.3 Muut migreenin tyypit

Jos auraoireeseen liittyy motorista heikkoutta, on kyseessä joko familiaalinen (FHM) tai sporadinen hemipleginen migreeni. FHM:iin liittyy geneettinen alttius, kun taas sporadisesta se puuttuu. Basilaarimigreenin oireita ovat dysartria, huimaus, tinnitus, kuulonvajaus, kaksoiskuvat, molempien silmien näköoireet, ataksia, alentunut tajunnantaso ja molemminpuoliset parestesiat. ICHD-II:ssa lasten migreenin kriteerit ovat erikseen. Kriteereissä on omana kokonaisuutena retinaalinen migreeni, jossa oireet ilmaantuvat vain toiseen silmään. Migreenin komplikaatioita ovat krooninen migreeni, status migrenosus, jatkuva auraoire ilman infarktia, migreeniin liittyvä infarkti ja migreenin laukaisema kouristus (ICHD-II. IHS. http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/.)

1.3 Patofysiologia

Migreenin patofysiologiaa ei ole vielä täysin kyetty selittämään, mutta tietämys myös tällä osa-alueella on lisääntynyt. N. 25 %:lla potilaista esiintyvän auraoireen taustalla hyväksytään yleisesti olevan alun perin Leaoon eläimillä havaitsema CSD (Cortical Spreading Depression). Se on ohimenevä, hermo- ja gliasolusta toiseen hitaasti (n. 2–6 mm/min) leviävä depolarisaatio (Eikermann-Haerter ja Ayata 2010). Visuaalinen aura alkaa näkökentän keskiosista ja siirtyy perifeerisesti samansuuruisella nopeudella kuin CSD (Goadsby ym. 2002, Goadsby 2009).

Solukalvon jännitteen muuttuminen geneettisesti määrätyn kynnysarvon yli aiheuttaa solun depolarisaation, mikä CSD:ssä johtaa myös viereisten solujen aktivaatioon. Kynnysarvo saattaa migreenipotilailla olla muita matalampi, ja jotkin muuttujat saattavat vaikuttaa siihen (esim. hormonaalinen vaihtelu tai laukaisevat tekijät). Jännitteen muuttumisen puolestaan voi aiheuttaa esimerkiksi ohimenevä hapenpuute (Eikermann-Haerter ja Ayata 2010). Siitä, aiheuttaako CSD myös päänsäryn, tiedemaailma on erimielinen. Kuitenkin auraoireita esiintyy vain korkeintaan kolmasosalla migreenipotilaista (Goadsby 2009).

Kipua aistivia hermoja on aivojen alueella vain suurissa kallon suonissa, proksimaalisissa kallonsisäisissä suonissa ja kovakalvossa. Hermot ovat trigeminuksen haaroja (oftalmiini haara) ja vievät informaation trigeminustumakkeen, trigeminokervikaalisen kompleksin (TCC) ja talamuksen kautta aivokuorelle. Migreenin päänsäryn lokalisaatio (frontaali- ja temporaalialueet) sopii oftalmiini haaran kipuhermojen aktivaatioon. (Goadsby ym. 2009)

Kivun ajatellaan ainakin osittain johtuvan plasman vuotamisesta verisuonten ulkopuolelle (ekstravasaatio). Se aiheuttaa perivaskulaarisen, neurogeenisen inflammaation, joka aistitaan verisuonten kipuhermojen ärsykkeenä. Taustalla on mahdollisesti trigeminustumakkeen ja TCC:n aktivaatio, joka aiheuttaa vasoaktiivisten peptidien (calcitonin-gene related peptide eli CGRP, substanssi P) erittymisen, jonka on osoitettu johtavan ekstravasaatioon. TCC:n aktivaatiota puolestaan säätelevät aivorungon tumakkeista mm. Locus Coeruleus (tärkein noradrenerginen tumake) ja Raphe-tumakkeet (serotonergiset tumakkeet). Niiden on osoitettu aktivoituvan migreenissä, ja ne vaikuttavat mm. aivojen verenkiertoon ja mahdollisesti myös plasman ekstravasaatioon, ainakin TCC:n kautta. (Goadsby 2009, Goadsby ym. 2009)

Autonomiset oireet kuten, pahoinvointi ja oksentelu, johtuvat luultavasti sympaattisen hermoston aktivaatiosta, mikä sopii hyvin Locus Coeruleuksen aktivaatioon. Aistiliherkkyys voisikin johtua aisti-informaation muuntelusta juuri aivorungon tumakkeissa. (Loder 2010.)

1.4 Migreenin kohtauslääkkeiden vaikutusmekanismit

Lääkkeiden käyttö perustuu nykytietämykseen migreenin patofysiologisista mekanismeista, jotka on aiemmin esitelty. Migreenin käytetään ei-spesifisiä lääkkeitä, kuten tulehduskipulääkkeet ja pahoinvointilääkkeet, sekä spesifisiä täsmälääkkeitä, eli triptaaneja ja ergotamiineja. Lisäksi on yhdistelmävalmisteita, jotka sisältävät jo mainittujen lisäksi esimerkiksi kofeiinia tai kortisonia.

1.4.1 Tulehduskipulääkkeet, opiaatit ja antiemeetit

Tulehduskipulääkkeiden, kuten ASA:n, ibuprofeenin ja naprokseenin, vaikutus perustuu niiden prostaglandiinisynteesiä inhiboivaan vaikutukseen. Tätä kautta syntyy niin anti-inflammatorinen vaikutus kuin mm. veren hyytymistä estävä vaikutus. Migreenin päänsärkyyn tulehduskipulääkkeiden vaikutuksen ajatellaan syntyvän tulehdusta hillitsevien sekä verisuonten laajenemista estävien mekanismien kautta. Prostaglandiinit herkistävät hermopäätteitä kipuaistimukselle, johon niiden synteesin estolla voidaan myös vaikuttaa (Farinelli ym. 2008). Opiaattien teho perustuu μ -reseptorin kautta syntyvään kipuimpulssin muokkaukseen (Silberstein ym. 2005).

Antiemeetit vähentävät pahoinvointia vaikuttamalla dopamiinin D2-reseptoriin. Suurilla annoksilla osa vaikutuksesta voi syntyä serotoniinin 5-HT₃-reseptorin kautta. (Dusitanond ja Young 2009)

1.4.2 Triptaanit ja ergotamiinit

Kun serotoniinin vaikutus migreeniin havaittiin, johti se atyyppisen 5-HT-reseptorin löytymiseen ja tämä migreenin hoitoon spesifisesti tarkoitettujen lääkkeiden kehittämiseen. Serotonerginen aktivaatio luo patofysiologisen perustan triptaanien käytölle. Kaikkia vaikutustapoja ei vielä tunneta, mutta ainakin pääasialliset vaikutustavat tunnetaan. Lääkkeet supistavat kallon verisuonia, vähentävät vasoaktiivisten peptidien vapautumista verisuonia ympäröivistä trigeminuksen hermoista ja inhiboivat toisen linjan hermosoluja trigeminokervikaalisessa

kompleksissa. Nämä mekanismit vähentävät kipua aistivien hermojen aktiivisuutta ja siten säätelevät migreenin päänsärkyä (Goadsby ym. 2002). Triptaanien vaikutus välittyy 5-HT:n 1B- ja 1D-reseptorien kautta, tosin myös muut reseptorit voivat olla osallisia (5-HT 1F-reseptori). Ergotamiinit puolestaan ovat epäselektiivisiä 5-HT 1 ja 2 -reseptorien salpaajia (Pesonen ja Koulu 2001).

2 MIGREENIKOHTAUKSEN HOIDON NYKYSUOSITUKSET

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa todettiin eroja hoitokäytäntöjen välillä. Eri paikoissa käytetään eri valmisteita, ja useamman kuin yhden valmisteen samanaikainen käyttö on tavallista (Vinson ym. 2003). Kun migreenidiagnoosi on asetettu ja migreenin vaikeusaste määritetty, tulisi lääkärin ja potilaan laatia hoitosuunnitelma (Diamond ja Cady 2005). Hoidon tavoitteena on vähentää kohtausten voimakkuutta, taajuutta ja kestoja. Lisäksi halutaan minimoida päänsärkyyn liittyvä toimintakyvyn lasku, sekä välttää lääkkeiden väärinkäyttöä (Bigal ym. 2004).

2.1 Suomalaiset hoitosuosituks

Migreenin hoito on muutakin kuin pelkkää lääkehoitoa. Potilaan tulee tunnistaa päänsärkynsä luonne ja erottaa se jännityspäänsärystä. Altistavien tekijöiden huomaaminen ja niiden välttäminen ehkäisee kohtauksia. Kohtausten hoidossa voi olla apua myös viileästä, pimeästä ja hiljaisesta ympäristöstä, joskin tutkimustietoa näistä on vähän. (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008.)

2.1.1 Akuutin kohtauksen hoito ensiavussa

Noin 1–2 % päivystyskäynneistä johtuu päänsärystä ja useimmiten migreenistä. Valtaosassa tapauksista kyseessä on primaari päänsärky, mutta olennaista ensiavussa

on erottaa oireen taustalta henkeä uhkaavat tilat, kuten subaraknoidaalivuoto, meningiitti, kallovammat, aivoverenkiertohäiriöt jne. Diagnostiikassa kattavan statuksen lisäksi auttaa vaaran merkkien tunnistaminen. Näitä ovat esimerkiksi elämän kovin tai pahin päänsärky, nopea alkua (minuutti), fyysisessä ponnistuksessa alkava päänsärky, progressiivinen oire, neurologisten oireiden ilmaantuminen, yleisoireet, vammat ja raskausaikana ilmaantuva uusi päänsärky (Clinch 2001). Vaaran merkkien esiintyminen edellyttää jatkotutkimuksia. Primaari päänsärky on kohtauksittainen, ja sen luonne on yleensä tuttu potilaille. Moni on kokenut saman jo aiemmin (Kallela 2008).

Mikäli päänsärlyn syy ei ole tiedossa, tulee välttää aivoverenvuotoa (NSAID) tai iskemiaa (triptaanit, ergotamiini) pahentavia lääkkeitä. Esimerkiksi parasetamoli, tramadoli ja kodeiini ovat periaatteessa turvallisia. Sekundaariset päänsärkyt hoidetaan etiologian mukaisesti. Myös neurologisten oireiden kehittymisen seuraaminen on aiheellista. Kun sekundaariset syyt on poissuljettu, etenee hoito primaarien päänsärkyjen hoitokäytäntöjen mukaan (esim. migreenin Käypä hoito -suositus). Akuutin päänsärlyn hoidossa tulee muistaa myös pahoinvointilääkkeet. Kortisonia yhdistettynä muuhun hoitoon voi kokeilla, mikäli vasta-aiheita ei ole. Hoitoon reagoimattomaan päänsärkyyn löytyy vielä lisävaihtoehtoja, esim. ”Färkkilän tippa”, dihydroergotamiini (DHE), valproaatti tai haloperidoli. Färkkilän tipassa lisätään 1000 ml:aan keittosuolaa indometasiinia 100–200 mg ja hydrokortisonia 400–500 mg ja se tiputetaan 6–12 tunnin aikana. Sen käytön perustana on osittain indometasiinin teho harvinaisiin trigeminaalisiin päänsärkyihin. (Kallela 2008)

2.1.2 Migreenin kohtaushoito

Suurin osa kohtauksista on hoidettavissa tulehduskipulääkkeellä tai sen ja pahoinvointilääkkeen yhdistelmällä. Eniten tutkimusnäyttöä on asetyylisalisyylihaposta (ASA) ja parasetamolista. Näistä ASA on osoittautunut tehokkaammaksi. Myös muut tulehduskipulääkkeet (ibuprofeeni, diklofenaakki, ketoprofeeni, naprokseeni ja tolfenaamihappo) ovat osoittautuneet tehokkaiksi. Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä on tehokkaampi kuin kumpikin valmiste erikseen. Kuitenkin tulehduskipulääkkeiden kanssa tulee muistaa niiden haitat,

eivätkä ne sovellu pitkäaikaiseen käyttöön. Opiaatit ovat migreenin hoidossa vähemmän tutkittuja, ja niiden käyttöä rajoittaa riippuvuuden ja särkylääkepäänsäryn kehittymisen riski. (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008.)

Pahoinvointilääkkeistä Suomessa käytetään metoklopramidia. Sen teho perustuu mahdollisesti osin myös muiden lääkkeiden imeytymisen parantumiseen, sillä se parantaa mahalaukun motiliteettia. Myös proklooriperatsiinia on käytetty pahoinvoinnin hoitona. Granisetroni (5-HT₃-reseptorin antagonisti) ei tutkimuksissa vaikuttanut päänsärkyyn mutta vähensi pahoinvointia. (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008.)

Ergotamiinin käytöstä tehdyt tutkimukset eivät vastaa nykyisiä laadullisia kriteereitä. Se on todettu triptaaneja heikommaksi teholtaan eikä sovellu niin hyvin käyttöön tottumistaipumuksen ja haittavaikutustensa vuoksi. Triptaanit ovat vakiinnuttaneet paikkansa migreenin hoidossa. Hoitovaste on 60–77 % suun kautta annosteltuna. 14–40 %:lla päänsärky uusiutuu ensimmäisen annoksen jälkeen, ja uusiutumisriski riippuu puoliintumisajasta. Kaikki triptaanit on todettu lumehoitoa tehokkaammiksi, mutta verrattuna ASA:n ja metoklopramidin yhdistelmään niiden teho on vain hieman, jos lainkaan parempi. Haittoina ovat väsymys, huimaus ja puutuneisuus. Sepelvaltimotauti on vasta-aihe ergotamiinille ja triptaaneille. Triptaaneista almotriptaanin on osoitettu olevan hieman muita siedettävämpi. Frovatriptaanin teho kaksi tuntia lääkkeen oton jälkeen on sumatriptaania huonompi, mutta pitkän puoliintumisajan vuoksi kohtauksen uusiutumisen riski on pieni. (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008.)

Lääkehoitona Käypä hoito -suositus neuvookin käyttämään vaikean ja invalidisoivan hoidossa triptaaneja. Lievien kohtausten hoidossa parasetamoli, joko metoklopramidin kanssa tai ilman, on ensisijainen vaihtoehto. Olennaista on riittävän varhain otettu, riittävän suuri annos lääkettä. (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008.)

2.2 Muita suosituksia

2.2.1 Eurooppalainen suositus

European Federation of Neurological Societies (EFNS) on tehnyt hoitosuosituksen migreenin lääkehoidosta vuonna 2006. Se on päivitetty 2009. Suosituksen lopussa työryhmä toteaa päivityksen aiheelliseksi kolmen vuoden välein. Tämän hetken lääketutkimuksesta katsaus toteaa, että löytymisensä jälkeen triptaanit ovat olleet laajan tutkimisen kohteena, mutta tutkimustiedossa on myös puutteita. Suurimmassa osassa tutkimuksista triptaaneja verrataan lumevalmisteeseen, mutta eri triptaaneja keskenään vertailevia tutkimuksia on verrattain vähän. Toisaalta ennen triptaaneja käytössä olleista lääkkeistä löytyy vähemmän laadukasta tutkimustietoa. Työryhmä ei ottanut huomioon sitä, että eri maissa on eri valmisteita käytössä ja tätä kautta syntyy eroja myös suomalaiseen Käypä hoito -suositukseen verrattuna. (Evers ym. 2009.)

Tulehduskipulääkkeiden näytön ohella ASA:n, parasetamolin ja kofeiinin yhdistelmä todetaan tehokkaaksi. Suonensisäinen ASA on tehokkaampi kuin ergotamiini, ja lysiinin ja ASA:n yhdistelmä metoklopramidin kanssa on yhtä tehokas kuin sumatriptaani suun kautta. (Evers ym. 2009.)

Pahoinvointilääkkeistä suositus toteaa, että varsinaista näyttöä yhteiskäytön hyödyistä tulehduskipulääkkeen kanssa ei ole. Niiden käyttö pahoinvointia vastaan on kylläkin yleistä ja työryhmä sitä suosittelee. Metoklopramidilla on lievä kipua lievittävä vaikutus. Lapsilla pahoinvointiin käytetään metoklopramidin ekstrapyrimidaalioireiden vuoksi mieluummin domperidonia. Triptaanit ovat osoittautuneet ergotamiineja tehokkaammiksi, mutta kohtausten uusiutuminen on ergotamiineilla triptaaneja vähäisempää. Haittojen vuoksi työryhmä suosittelee ergotamiinien käyttöä potilailla, joilla uusiutuminen on säännöllistä. (Evers ym. 2009.)

Triptaaneiden käyttöä suositellaan niille, joille tulehduskipulääkkeillä ei saada riittävää vastetta. Ongelmaksi triptaanien käyttö voi kehittyä niillä, joiden kohtaukset uusiutuvat usein tai joilla kohtauksia on paljon, sillä triptaanien käyttöä suositellaan

rajattavaksi yhdeksään päivään kuukaudessa triptanisin kehittymisen riskin vuoksi. Eri triptaaneista suositus toteaa, että sumatriptaanin anto ihonalaisesti on tehokkain, mutta myös uusiutumisen riski on suurin. Frovatriptaanin ja naratriptaanin vaikutus alkaa hitaasti, mutta uusiutumisen riski on muita pienempi. Työryhmä pohtiikin uusiutumisen riskin yhteyttä puoliintumisaikaan. (Evers ym. 2009.)

Suositus käsittelee myös migreenin estohoitoa, johon ei tässä kirjallisuuskatsauksessa puututa, sekä hoitoa erityistilanteissa. Ensiavussa ensisijaiseksi vaihtoehdoksi suositellaan ASA:a 1 000 mg joko metoklopramidin kanssa tai ilman. Vaihtoehtona on myös ihonalainen sumatriptaani. Status migrenosuksen hoidoksi suositetaan prednisolonia tai deksametasonia, mutta näyttöä niiden hyödystä ei ole. Vaikeisiin kohtauksiin suositellaan dihydroergotamiinia nenäsumutteena tai peräsuolen kautta. Raskauden aikana vain parasetamolin on todistettu olevan turvallinen läpi raskauden. Suma- ja ritsatriptaanin turvallisuutta raskausaikana seurataan tietokannoilla, mutta tietoa ei ole vielä tarpeeksi. (Evers ym. 2009.)

2.3.2 Hoitosuositus Yhdysvalloissa

Yhdysvalloissa on vuosina 2000 ja 2001 tehty näyttöön perustuva selvitys migreenin akuuttihoitosta (Matchar ym. 2002). Se käy läpi pahoinvointilääkkeet, ergotamiinit, tulehduskipulääkkeet ja triptaanit sekä muutamia muita valmisteita. Vaikka katsauksen informaatio ei ole aivan ajantasaista eikä se päällisin puolin eroa jo esitellyistä hoitosuosituksista, käsittelee se sellaisia valmisteita, joita ei Suomessa ole totuttu käyttämään, eikä täten Käypä hoito -suosituksessakaan niihin oteta kantaa.

Pahoinvointilääkkeistä katsauksen tulosten mukaan proklooriperatsiini näyttää olevan metoklopramidia tehokkaampi valmiste. Myös metoklopramidin teho on osoitettu lihaksen tai suonensisäisenä, mutta suun kautta annosteltuna siitä ei ole näyttöä. Domperidonilla voi olla tehoa suun kautta annettuna. (Matchar ym. 2002.)

Ergotamiinin vaikutus suun tai peräsuolen kautta on kyseenalainen, ja sillä on myös merkittäviä haittavaikutuksia. DHE:n puolestaan todetaan olevan turvallinen ja varsin tehokas valmiste kaikkina annosmuotoinaan (nenäsuihke, parenteraalisesti,

lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti). Tulehduskipulääkkeiden, parasetamolin ja opiaattien suhteen linjaus on yhtenevä muiden suositusten kanssa. Triptaaneista osa oli vielä katsausta kirjoitettaessa kliinisissä tutkimusvaiheissa, eikä työryhmä todennut valmisteiden välillä olevan merkittäviä eroja. (Matchar ym. 2002.)

Yleisistä lääkehoidon periaatteista työryhmä antaa seuraavanlaisia ohjeita: Lievissä kohtauksissa ensilinjan lääkkeenä tulehduskipulääkkeet ovat hyviä. Mikäli näiden teho ei riitä, tulisi käyttää täsmälääkkeitä ja räätälöidä hoito yksilöllisesti. Jos kohtauksiin liittyy runsasta pahoinvointia ja oksentelua, tulisi lääkkeen annostelureitiksi valita jokin muu kuin oraalinen reitti. Potilaille tulee ilmaista ja tarjota varalääkityksen (rescue medication) mahdollisuus. Myös särkylääkepäänsäryn välttäminen on olennaista. (Matchar ym. 2002.)

3 TUTKIMUKSET MIGREENILÄÄKKEIDEN TEHOSTA JA TURVALLISUUDESTA

3.1 Tutkimustiedon laatu

Tutkimustietoa migreenin hoitoon käytettävistä eri valmisteista on melko hyvin, ainakin yleisimmistä lääkkeistä. Triptaanit ovat olleet tiiviin tutkimuksen kohteena, mutta vanhemmista valmisteista laadukkaan tutkimustiedon löytäminen on hieman vaikeampaa. Välttämättä tutkimusten asetelmat ja suunnittelu eivät enää vastaa kaikkiin kysymyksiin nykyajan vaatimalla tavalla.

Suunnitteleamalla tutkimusasetelma hyvin, eli satunnaistamalla ja sokkouttamalla voidaan virheen mahdollisuus yrittää saada mahdollisimman pieneksi. Satunnaistetusta, kontrolloidusta tutkimuksesta (RCT, randomized controlled trial) onkin tullut tutkimuksen teon kultainen standardi, ja parasta näyttöä valmisteiden välisistä eroista tarjoavat tutkimukset, joissa on verrattu toisiinsa kahta tai useampaa

valmistetta. Systemaattisesti tehty RCT-tutkimuksista kerää enemmän näyttöä kunkin tuloksen taakse ja pienentää siten erehtymisen mahdollisuutta. (Tfelt-Hansen 2006)

Cochrane-katsauksissa on koottu järjestelmällisesti yhteen kuhunkin aiheeseen liittyvä tutkimustieto. Tutkimusten ja artikkelien laatu ja luotettavuus arvioidaan tarkasti ja ne saavat paljon painoarvoa. Tästä syystä tutkimusten määrä voi jäädä kuitenkin varsin pieneksi. Tutkimusasetelman täytyy olla hyvä (esim. kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu), kuin myös toteutuksen. Lisäksi menetelmien ja tulosten täytyy olla selkeästi esillä. Voidaankin ajatella, että metodologisesti merkittävät tulokset kliiniseen kontekstiin liitettyinä, tarjoavat laadullisesti pätevintä näyttöä hoidon valinnan perustaksi.

Kattava katsausartikkeli on koonnut ja arvioinut meta-analyysit ja systemaattiset katsaukset (Tfelt-Hansen 2006). Yhteenvetona katsauksessa todettiin näiden tulosten olevan keskenään samansuuntaisia

3.2 Tiedonhaku

Hain Cochrane-kirjastosta katsauksia hakusanalla migreeni. Ibuprofeenin (Rabbie ym. 2010), asetyylilisäylyhapon (Kirthi ym. 2010) ja parasetamolin (Derry ym. 2010) käytöstä akuutin migreenin hoidossa, joko antiemeetin kanssa tai ilman, on julkaistu Cochrane-katsaukset syksyllä 2010. Suun kautta otettavasta sumatriptaanista Cochrane-katsaus on valmistunut vuonna 2003, mutta katsaus on päivitetty 2009 ilman johtopäätöksiin tehtyjä muutoksia (McCrorry ja Gray 2003).

Triptaaneja käsitteleviä katsauksia etsin Pubmedista hakusanoilla ”triptans” ja ”review”. Löytyneistä katsauksista valitsin ajankohtaisimman (Helfand ja Peterson 2009). Lisäksi hain meta-analyysejä (MEDLINE, OVID) jokaiselle triptaanille erikseen kyseisen katsauksen tueksi.

Muista valmisteista hain tutkimuksia yksitellen (MEDLINE, OVID). Käytettyjä hakusanoja olivat ”NSAID” (tulehduskipulääkkeet), ”dopamiiniantagonist”, ”antiemetics”, ”opioid alkaloids”, ”ergot alkaloids” ja ”dihydroergotamine”.

Alatermeistä valitsin terapeutin käytön. Yhdistin tulokset AND-komennolla sanoilla ”Migraine disorders” löytyneisiin tutkimuksiin, jonka alatermeistä valitsin lääkehoidon. Rajasin tulokset englanninkielisiin RCT-tutkimuksiin.

Luin löytyneistä viitteistä abstraktit ja niiden perusteella valitsin tutkimukset, jotka käsittelivät valitsemaani aihetta. Jätin pois ne, joista ei ollut koko tekstiä saatavilla (Ovid, Pubmed, Google scholar), jotka eivät vastanneet aihettani (kuukautismigreeni, lasten migreeni, estohoito) ja ne, jotka eivät laadullisesti olleet päteviä (ei sokkoutusta, tutkimuspopulaatio hyvin pieni).

3.3 Tutkimusten yleiset piirteet

3.3.1 Tutkimuspotilaita koskevat kriteerit

Sekä katsauksissa käsiteltävissä että muissa tutkimuksissa tutkittavien tuli täyttää migreenin diagnostiset kriteerit (IHS). Vanhemmissa tutkimuksissa ne ovat voineet olla erilaisia, mutta pääsääntöisesti yhteneviä nykyisten kanssa. Tutkittavat olivat yli 18-vuotiaita. Yleisiä poissulkukriteerejä olivat yliherkkyys tai terveydelliset vasta-aiheet käytetyille valmisteille. Usein myös potilaat, jotka oksentavat yli 20 %:ssa kohtauksistaan tai tarvitsevat vuodelepoa puolessa kohtauksistaan, suljettiin pois.

Joiltakin osin tutkimukset myös eroavat toisistaan. Esimerkiksi joissakin sisäänottokriteerinä on, että ei ole aiemmin saanut kyseistä valmistetta, mikä saattaa vaikuttaa tulosten yleistettävyyteen. Osassa asetelmana on tutkia valmisteita potilailla, jotka eivät ole saaneet riittävästi vastetta esimerkiksi jostakin tietystä triptaanista. Estolääkityksen sallittavuudessa on myös eroja.

3.3.2 Tutkimusasetelmat ja interventiot

Suurin osa tutkituista hoidoista toteutettiin kotona. Tutkittavat saivat joko vaikuttavaa ainetta tai lumetta. Joissakin tutkimuksissa hoidettiin monta kohtausta ja osassa

valmiste, jolla hoidettiin, vaihdettiin toiseen tutkittavaan valmisteeseen (cross-over) kesken seurannan. Varalääkityksen käyttö sallittiin rajoitetusti, ja tätä käytettiin myös päätetapahtumana lääkevästean arvioinnissa. Tulokset kerättiin pääsääntöisesti tutkittavien pitämistä päiväkirjoista.

Useimmissa tutkimuksissa neuvottiin ottamaan lääke vasta, kun päänsäryn intensiteetti on kohtalainen tai vaikea. Tällöin tutkittavat omasta kokemuksesta varmasti tietävät, että kyseessä on migreeni. Toiset puolestaan tutkivat varhaista interventiota eli hoitoa silloin, kun päänsärky on vielä lievä ja vasta alkanut. Hoitosuositukset neuvovat toimimaan juuri näin. Joidenkin valmisteiden osalta käsittelen myös tutkimuksia, jotka toteutettiin ensiaputilanteessa.

3.3.3 Päätetapahtumat

Yleisimmät tutkimuksissa käsiteltävät päätetapahtumat:

- päänsäryttömyys kaksi tuntia lääkkeenoton jälkeen ilman varalääkityksen (rescue medication) käyttöä
- päänsäryn helpottuminen (kohtalaisesta tai vaikeasta lievään tai olemattomaan) tunnin ja kahden tunnin päästä lääkkeen otosta
- kahden tunnin aikana alkava, 24 tuntia kestävä päänsäryttömyys

Triptaaneja koskevassa katsauksessa painotettiin lisäksi toiminnan vajauksen vähenemistä, kun monessa tutkimuksessa se oli toissijaisena päätetapahtumana. Joissakin tutkimuksissa mitattiin kahden tunnin aikana alkavan päänsäryn helpotuksen kestoja 24 tunnin ajan. Toissijaisia päätetapahtumia olivat usein haittavaikutusten ilmaantuminen ja tutkimuksesta vetäytyminen niiden vuoksi, sekä päänsäryn helpottumiseen liittyvät oireet. Joissakin tutkimuksissa vaste lääkkeille ilmaistiin VAS-asteikolla (visual analogue scale). Myös tutkittavien mieltymystä johonkin valmisteeseen enemmän kuin toiseen mitattiin joissakin tutkimuksissa (patient preference).

Seuraavassa käsittelen ne valmisteet, joista ajankohtaisin tieto löytyy järjestelmällisesti kerätyistä katsauksista ja referoin tulokset lisäten sinne tietoja tuloksia muista katsauksista tai meta-analyyseistä. Käyn myös läpi valmisteiden farmakologisia ominaisuuksia. Tämän jälkeen käsittelen kirjallisuushaun perusteella löytyneet artikkelit muista valmisteista.

3.4 Kohtauslääkkeiden teho ja turvallisuus Cochrane-katsauksissa

3.4.1 Ibuprofeeni

Tablettina ibuprofeeni imeytyy lähes täydellisesti ja saavuttaa huippupitoisuuden 1–2 tunnissa. Suurin sallittu vuorokausiannos on 3 200 mg. Se metaboloituu nopeasti maksassa CYP 2C8- ja 2C9-isoentsyymien kautta. (Duodecim – Lääketietokanta.)

Cochrane-katsauksessa ibuprofeenista käsiteltiin yhdeksän tutkimusta, jotka täyttivät sisäänottokriteerit (Rabbie ym. 2010). Tutkimuksissa käytettyjä annoksia olivat 200 mg, 400 mg ja 600 mg. Ibuprofeenia verrattiin kaikkiaan kuuteen eri valmisteeseen, mutta vain vertailussa rofekoksibiin oli riittävästi informaatiota analyysiä varten – tosin rofekoksibi on vedetty pois markkinoilta haittojensa vuoksi. Tutkimusta metoklopramidin yhdistetämisestä ibuprofeeniin, ei löytynyt. Kahdessa tutkimuksessa ibuprofeeni annosteltiin suussa liukenevassa muodossa.

Yhteenvetona ibuprofeenin tehosta katsauksessa todetaan, että se on kaikkina tutkittuina annoksina lumelääkettä tehokkaampi ja että teho on annosriippuvainen. NNT (number needed to treat) kahden tunnin päänsäryttömyydelle oli 200 mg:lla 9,7 ja 400 mg:lla 7,2 ja vastaavasti päänsäryn helpottumiselle kahden tunnin päästä 6,3 ja 3,2. 600 mg:n annos oli pienempiä annoksia tehokkaampi, mutta NNT-arvoja sille ei annettu. Myös 24 tunnin arvoissa 400 mg oli tehokkaampi kuin 200 mg.

Liukenevien tablettien teho oli tunnin päästä lääkkeenotosta parempi kuin kiinteän tabletin, mutta kahden tunnin kuluttua eroa ei enää ollut. 25 mg rofekoksibin ja 400 mg ibuprofeenin välille ei syntynyt tilastollista eroa tehossa. Ibuprofeenia saaneilla

varalääkityksen käyttöä esiintyi vähemmän kuin lumetta saaneilla ja ibuprofeeni vähensi migreenin liitännäisoireita paremmin. Haittavaikutuksien esiintyminen ei kokonaisuudessaan ollut lisääntynyttä, vaikka 400 mg ibuprofeenia aiheutti enemmän vatsakipua kuin lumelääke.

3.4.2 Asetyylisalisyylihappo

ASA:n imeytyminen suolesta on lähes täydellistä, ja se saavuttaa huippupitoisuutensa 10–20 minuutissa. Puoliintumisaika on annosriippuvainen ja kivunhoidossa käytetyillä annoksilla jopa 15 tuntia. Suurin sallittu vuorokausiannos on 4 grammaa. Haittavaikutuksista yleisimpiä ovat ruoansulatuskanavan haitat. Se myös lisää verenvuototaipumusta estämällä verihiutaleiden toimintaa. (Duodecim – Lääketietokanta.)

ASA:a, tai sen ja metoklopramidin yhdistelmää koskevia tutkimuksia Cochrane-katsauksessa käsiteltiin 13 (Kirthi ym. 2010). 900 tai 1 000 mg:n annosta verrattiin sumatriptaaniin, tsolmitriptaaniin ja ibuprofeeniin. Mukana oli myös kaksi yhdistelmävalmistetta: parasetamolin ja kodeiinin, sekä ergotamiinin ja kofeiinin yhdistelmät. Kuitenkin vain vertailusta sumatriptaaniin oli riittävästi informaatiota analyysiin.

Kahdessa tunnissa päänsärky loppui noin joka neljännellä, ja plaseboon verrattuna NNT oli 8,1. Päänsärky lievittyi noin puolella kahdessa tunnissa (NNT 4,9). Yhdistelmähoito metoklopramidin kanssa oli tehokkaampi kuin ASA päänsäryn lievittämisessä, mutta eroa päänsäryn loppumisessa ei ollut. 100 mg sumatriptaania lopetti päänsäryn kahdessa tunnissa useammin kuin ASA-monoterapia tai yhdistelmä pahoinvointilääkkeen kanssa. 50 mg annoksella ei ollut tilastollista eroa tässä tai muissa päätetapahtumissa.

Yhdistelmähoito vähensi migreeniin liittyviä oireita enemmän kuin monoterapia. Haittavaikutuksia oli hieman enemmän sekä yhdistelmähoitoa että monoterapiaa saaneilla kuin lumeryhmissä, mutta vähemmän kuin sumatriptaanilla hoidetuilla.

3.4.3 Parasetamoli

Parasetamoli imeytyy suolesta lähes täydellisesti. Huippupitoisuus saavutetaan 30–60 minuutissa ja puoliintumisaika on noin kaksi tuntia. Se metaboloituu maksassa sytokromi P450-entsyymien kautta. Maksan vajaatoiminta on vasta-aihe. Haittavaikutukset ovat harvinaisia. Maksimiannos on 4 grammaa vuorokaudessa. (Duodecim – Lääketietokanta.)

Parasetamolia käsitteleviä tutkimuksia Cochrane-katsauksessa käsiteltiin 10 (Derry ym. 2010). Sitä verrattiin lumevalmisteeseen, sumatriptaaniin, ritsatriptaaniin, DHE:iin ja tolfenaamihappoon. Tutkitut yhdistelmävalmisteet sisälsivät 500 mg parasetamolia ja 5 mg metoklopramidia tai 1 000 mg parasetamolia ja 20–30 mg domperidonia. Yhdessä tutkimuksessa verrattiin parasetamolin ja ritsatriptaanin yhdistelmää kummankin tehoon erikseen ja toisessa parasetamolin ja dihydroergotamiinin yhdistelmää.

Kahden tunnin päästä päänsäryttömiä oli keskimäärin 19 % ja plaseboon verrattuna NNT on 12. Kahden tunnin päästä lääkkeen otosta päänsärky oli lievittänyt 56 %:lla ja lumehoitoon verraten NNT oli 5,0. Domperidonin ja parasetamolin yhdistelmällä päänsärky helpotti kahdessa tunnissa yhtä hyvin kuin 50 mg:n annoksella sumatriptaania, kun taas yhdistelmällä metoklopramidin kanssa ei ollut tilastollista eroa 100 mg:n sumatriptaaniin verrattuna. Myös migreenin liittännäisoiireet vähenivät ja varalääkityksen käyttö oli vähäisempää kuin lumeryhmissä.

Haittavaikutuksia oli lumetta saaneilla enemmän kuin parasetamolia saaneilla, ja huomattavasti vähemmän parasetamolin ja metoklopramidin yhdistelmähoitoa saaneilla kuin 100 mg sumatriptaania saaneilla.

3.4.4 Sumatriptaani

Sumatriptaania voidaan annostella suun kautta, ihonalaisesti, nenäsuihkeena ja peräpuikkona. Maksimivuorokausiannokset edellä olevassa järjestyksessä ovat 200 mg, 12 mg, 40 mg ja 50 mg. Puoliintumisaika on 2–2,5 tuntia ja pitoisuus on

suurimmillaan 2,5 tunnin päästä annostelusta. Metabolia tapahtuu monoamiinioksidaasi A:n (MAO-A) kautta, mistä syystä samanaikainen MAO-A-inhibiittorien käyttö on kielletty (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Peroraalisena sumatriptaatin hyötyosuus on 14 %, kun taas ihonalaisesti annosteltuna se ohittaa ensikierron metabolian ja hyötyosuus on 96 % (Duodecim – Lääketietokanta).

Suun kautta otettavan sumatriptaatin Cochrane-katsauksessa käsiteltiin 25 tutkimusta (McCrary ja Gray 2003). Sitä verrattiin lumehoittoon ja muista triptaaneista ritsatriptaaniin, tsolmitriptaaniin, naratriptaaniin, almotriptaaniin ja eletriptaaniin. Perinteisistä kipulääkkeistä vertailussa oli ASA:n ja metoklopramidin yhdistelmä, diklofenaakki ja tolfenaamihappo. Lisäksi sumatriptaania verrattiin kahteen yhdistelmävalmisteeseen (ergotamiini + kofeiini, sekä isomethepteenimukaatti + dikloralfenatsoni + parasetamoli).

Plaseboon verrattuna 25, 50 ja 100 milligramman annokset sumatriptaania osoittautuivat selvästi tehokkaaksi (päänsäryn helpottuminen kahdessa tunnissa ja toiminnallisuuden parantuminen), mutta kahden tunnin päänsäryttömyyden suhteen vain 25 mg ja 100 mg saivat tilastollisesti merkittävän tuloksen. Eri annoskokojen suorassa vertailussa ei kuitenkaan saatu tehossa eroja, jotka olisivat olleet tilastollisesti merkittäviä. Tämä johtunee tutkimuspopulaatioiden pienistä ko'oisista.

Päänsäryttömyyden vedonlyöntisuhde (odds ratio, OR) oli 100 mg:n annoksella sumatriptaatin eduksi 4,2 sumatriptaatin plaseboon verrattuna. NNT oli 5,1. Vastaava luku 25 mg:n annoksella oli 7,5. Jotta päänsärky helpottaa kahden tunnin päästä yhdellä potilaalla, pitää n. 3,2–3,4 potilaan syödä sumatriptaania (25, 50 tai 100 mg).

Haittavaikutuksia ilmeni 100 mg:n annoksella noin 14 %:lla enemmän kuin lumetta saaneilla. Niistä yleisimpiä ovat väsymys, heikkous ja huimaus. Eri annoskokojen välille ei sivuvaikutuksien esiintymisessä syntynyt tilastollisia eroja

3.5 EBM-tutkimustulokset triptaaneista

Vuonna 2009 on valmistunut näytönastekatsaus, joka vertailee eri triptaaneja keskenään (Helfand ja Peterson 2009). Sen käsittelemät tutkimukset ovat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja. Pääpaino katsauksessa on vähintään kahta eri valmistetta keskenään vertailevissa, kliinisissä tutkimuksissa (head-to-head trial).

Katsauksessa käsiteltiin 1 683 viitettä, joista tarkempaan tarkasteluun valikoitui 98 tutkimusta. Tutkittavia valmisteita olivat kaikki triptaanit (almotriptaani, eletriptaani, frovatriptaani, naratriptaani, ritsatriptaani, sumatriptaani sekä tsolmitriptaani) kaikissa eri muodoissaan (nenäsumute, tabletti ja ihonalainen pistos). Lisäksi sumatriptaanista on olemassa yhdistelmätabletti naprokseenin kanssa.

Seuraavassa käyn läpi valmisteiden farmakologisia ominaisuuksia ja referoin katsauksen saamia tuloksia eri valmisteiden tehoista ja niiden välisistä eroista. Katsaus on mielestäni laaja ja riittää pääpiirteiltään vastaamaan kysymykseen siitä, mikä on nykyinen tutkimustieto aiheesta. Laatuksiteerit tutkimuksille ovat olleet varsin tiukat, joten kaikista valmisteista ei ole saatavilla kaikkia tuloksia. Lisäksi tarkennan tietoja muutamalla meta-analyysillä.

3.5.1 Yleistä triptaaneista

Markkinoilla on 7 eri triptaania. Niiden farmakologia perustuu 5-HT:n 1B- ja 1D-reseptorien salpaukseen. Sitoutumisessa 5HT-1F-reseptoriin ja farmakokineettisissä ominaisuuksissa on eroja. Yleisiä haittavaikutuksia ovat voimattomuus, uneliaisuus, pahoinvointi ja huimaus. Myös rintakipua voi esiintyä (Taylor ja Kaniecki). Käsittelemäni näytönastekatsaus ei todennut suuria eroja haittavaikutusten ilmaantumisessa eri valmisteiden välillä. Tutkimuksissa on käytetty erilaisia menetelmiä sivuvaikutuksia arvioitaessa, minkä vuoksi tarkempaa analyysiä ei voitu tehdä (Helfand ja Peterson 2009).

3.5.2 Eletriptaani

Eletriptaania on vain tablettina. Puoliintumisaika on 4–5 tuntia ja maksimipitoisuuden se saavuttaa 1,5 tunnin päästä annostelusta. Enimmäisvuorokausiannos on 80 mg, ja eletriptaani metaboloituu CYP3A4-reittiä, minkä takia lääkkeitä, joiden kanssa sillä on yhteisvaikutuksia, on paljon. Eletriptaani ei metaboloitu MAO-A:n kautta (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Sen absoluuttinen hyötyosuus on 50 % (Duodecim – Lääketietokanta).

Katsauksessa eletriptaani 40 mg osoittautui hieman sumatriptaania tehokkaammaksi, mutta näissä tutkimuksissa sumatriptaani 100 mg oli kapseloitu, minkä vaikutusta tuloksiin on vaikea arvioida. Viitteitä on myös eletriptaanin paremmuudesta verrattuna naratriptaaniin (2,5 mg) ja tsolmitriptaaniin (2,5 mg). Lumeeseen verrattuna eletriptaani 40 mg on tehokas, ja NNT-arvoiksi on saatu kahden tunnin päänsäryttömyydelle 2 ja 24 tuntia kestäväälle päänsäryttömyydelle 3. 27–47 % tutkituista ilmoitti jonkin haittavaikutuksen ilmaantumisen. Tilastollisia eroja muihin valmisteisiin verrattuna ei syntynyt. Eletriptaanista ei löytynyt muita meta-analyysejä, koska myös aiemmin julkaistu Cochrane-katsaus on vedetty pois päivitystä varten. (Helfand ja Peterson 2009)

3.5.3 Ritsatriptaani

Ritsatriptaani on tablettivalmiste (tavallinen ja kylmäkuivattu). Sen maksimipitoisuus on jo tunnin päästä lääkkeen otosta ja puoliintumisaika on 2–2,5 tuntia. Enimmäisvuorokausiannos on 20 mg. Ritsatriptaani metaboloituu MAO-A -reittiä (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat huimaus, uneliaisuus sekä voimattomuus. Sen biologinen hyötyosuus on 40–45 % (Duodecim – Lääketietokanta).

Lumeeseen verrattuna myös ritsatriptaani osoittautui hyvin tehokkaaksi. Tavallisena tablettina NNT kahden tunnin päänsäryttömyydelle oli 3 ja 24 tuntia kestäväälle

päänsäryttömyydelle 5. Sumatriptaaniin verrattaessa näyttö jäi vielä hieman epäselväksi. Hoitotulosten välillä näytti olevan ero ritsatriptaaniin eduksi, mutta vain osassa käsitellyistä tutkimuksista ero havaittiin tilastollisesti merkittäväksi. Ritsatriptaani 10 mg oli myös tehokkaampi kuin naratriptaani 2,5 mg ja tsolmitriptaani 2,5 mg, mutta tsolmitriptaanista löytyy myös suurempia annoksia. (Helfand ja Peterson 2009)

Ritsatriptaanista on olemassa myös suussa liukeneva tabletti, jonka tehosta katsaukseen ei löytynyt yhtään lumekontrolloitua tutkimusta. Vertailussa 40 mg:n eletriptaaniin ja 50 mg:n sumatriptaaniin se oli kuitenkin pidetty valmiste nopean vaikutuksensa vuoksi. 5 mg ritsatriptaania aiheutti vähemmän puristavaa rintatuntemusta kuin 100 mg sumatriptaania. 10 mg:n annoksella tätä eroa ei ollut. Arvioituissa tutkimuksissa 18–48 % koki joitakin sivuvaikutuksia. Pelkästään ritsatriptaania käsitteleviä meta-analyysyjä ei löytynyt, ja vuonna 2001 julkaistu Cochrane-katsaus on vedetty pois. (Helfand ja Peterson 2009)

3.5.4 Tsolmitriptaani

Tsolmitriptaania on tablettina (tavallinen ja liukeneva) ja nenäsuihkeena. Maksimipitoisuuden se saavuttaa kahden tunnin päästä annostelusta, ja puoliintumisaika on kolme tuntia. Enimmäisvuorokausiannos on 10 mg. Metabolia tapahtuu CYP1A2:n ja MAO-A:n kautta (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Tsolmitriptaaniin biologinen hyötyosuus on tablettina 40 % ja nenäsuihkeella samansuuntainen (Duodecim – Lääketietokanta).

Lumeeseen verrattuna tsolmitriptaaniin NNT oli 4 kahden tunnin päänsäryttömyydelle, kun päänsärky hoidettiin lievänä ja mahdollisimman aikaisin. Sumatriptaaniin verrattuna sen tulokset olivat samansuuntaisia, eikä tilastollisia eroja löytynyt. Myös naratriptaaniin kanssa teho on samanlainen. Suussa liukenevasta tabletista ei löytynyt kattavia tutkimuksia, mutta 5 mg:n nenäsuihke tsolmitriptaania on osoittautunut vaikutuksiltaan nopeammaksi (päänsäryn loppuminen 30 ja 45 minuutissa) kuin 2,5 mg:n tabletti samaa ainetta. (Helfand ja Peterson 2009)

21–58 % tutkituista ilmoitti jonkin sivuvaikutuksen ilmaantumisen. Tilastollisia eroja muihin valmisteisiin verrattuna ei syntynyt (Helfand ja Peterson 2009). 2007 julkaistussa meta-analyysissä tulokset ovat samansuuntaisia, mutta tässä todettiin tsolmitriptaaniin 2,5 mg teho paremmaksi kuin naratriptaaniin 2,5 mg. Eletriptaani 80 mg ja ritsatriptaani 10 mg olivat parempia poistamaan päänsäryn kuin tsolmitriptaani, mutta eletriptaanilla haittavaikutuksien esiintyminen oli yleisempää (Chen ja Ashcroft 2008).

3.5.5 Almotriptaani

Almotriptaanista on markkinoilla tablettivalmiste. Sen puoliintumisaika on 3,6 tuntia ja pitoisuus suurimmillaan 2,5 tuntia annostelusta. Metabolia tapahtuu sytokromi-P450 kautta ja almotriptaani poistuu munuaisten kautta (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Almotriptaanissa on sulfaryhmä, minkä takia sulfa-allergia on kontraindikaatio. Annospienennystä suositellaan, jos käytössä on voimakas CYP3A4-inhibiittori (Taylor ja Kaniecki). Sen biologinen hyötyosuus on 70 % (Duodecim – Lääketietokanta).

Varhain hoidetussa päänsäryssä almotriptaaniin NNT-luvut sekä kahden tunnin päänsäryttömyydelle että 24 tuntia kestäväälle päänsäryttömyydelle olivat 6. Sumatriptaaniin verrattuna sen vaikutus saattaa olla hieman heikompi, mutta tsolmitriptaaniin kanssa teho oli samansuuntainen. Myös ritsatriptaaniin verrattuna sen teho oli hieman heikompi, mutta puolet tutkittavista silti suosi almotriptaania. Tutkituista 9–19 % ilmoitti jonkin sivuvaikutuksen ilmaantumisen ja almotriptaaniin käyttöön saattaakin liittyä vähemmän haittavaikutuksia (Helfand ja Peterson 2009). Tulokset ovat samansuuntaisia almotriptaanista tehdyn meta-analyysin kanssa vuodelta 2007 (Chen ja Ashcroft 2007).

3.5.6 Naratriptaani

Naratriptaania on markkinoilla tablettina. Puoliintumisaika on 5–6 tuntia ja maksimipitoisuuden se saavuttaa kahdessa tunnissa. Metabolia tapahtuu sytokromi-

P450 entsyymien kautta ja erityis munuaisissa (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Vaikea munuaisten vajaatoiminta onkin vasta-aihe. Naratriptaaniin on sulfaryhmä, joka voi aiheuttaa allergisen reaktion (Taylor ja Kaniecki). Naratriptaanin hyötyosuus miehillä on 63 % ja naisilla 74 % (Duodecim – Lääketietokanta).

Naratriptaanista ei esitelty lumekontrolloituja tutkimuksia. Sumatriptaaniin verrattuna sen teho oli samansuuntainen, eikä eroja todettu. Naratriptaania ei verrattu muihin triptaaneihin (Helfand ja Peterson 2009). Vuonna 2004 julkaistussa meta-analyysissä naratriptaanista todetaan, että se on lumeeseen verrattuna tehokas valmiste (RR, suhteellinen riski n. 2,5), mutta sumatriptaani ja ritsatriptaani olivat teholtaan naratriptaania parempia. Haittavaikutuksia puolestaan naratriptaani aiheutti vähemmän kuin sumatriptaani, ritsatriptaani ja tsolmitriptaani. (Ashcroft ja Millson 2004)

3.5.7 Sumatriptaani

Sumatriptaanin Cochrane-katsauksessa ritsatriptaani 10 mg ja eletriptaani 80 mg vaikuttivat olevan hieman tehokkaampia kuin sumatriptaani, eikä haittavaikutuksiakaan ilmaantunut enempää kuin sumatriptaanilla. Kahden tunnin päänsäryn loppumisen NNT oli 12 ritsatriptaanille ja 7 eletriptaanille sumatriptaaniin verrattuna. Naratriptaanin ja tsolmitriptaanin tulokset olivat samankaltaisia sumatriptaaniin kanssa, kun taas almotriptaani lopetti päänsäryn kahdessa tunnissa hieman sumatriptaania heikommin. Sumatriptaani oli myös parempi kuin siihen verratut perinteisemmät valmisteet (ASA + metoklopramidi, diklofenaakki, tolfenaamihappo, ergotamiini + kofeiini, sekä isomethepteenimukaatti + dikloralfenatsoni + parasetamoli); tosin myös haittavaikutuksia esiintyi enemmän kuin esimerkiksi tulehduskipulääkkeillä. (McCrorry ja Gray 2003.)

Triptaaneja vertailevassa katsauksessa käsiteltiin sumatriptaanin nopeasti imeytyvää tablettia, joka ilmeisesti on korvannut perinteisen tabletin, joka oli käytössä vuoteen 2003 asti. Sumatriptaanista on saatavilla nykyään myös geneerisiä valmisteita, mutta niiden vapautumismekanismeista ei ole tietoa. (Helfand ja Peterson 2009)

Sumatriptaanin tulokset lumeeseen verrattuna ovat hyviä. Kahden tunnin päästä lääkkeenotosta päänsäryttömiä on noin kaksi kolmasosaa (NNT 2). NNT 24 tuntia kestäväälle päänsäryttömyydelle on 3. Nopeasti vapautuvan sumatriptaanin ja perinteisen sumatriptaanin välisistä eroista ei ole riittävä näyttöä. (Helfand ja Peterson 2009)

Sumatriptaanin nenäsuihkeesta ei löytynyt kattavaa näyttöä, mutta ihonalainen valmiste on osoittautunut tehokkaaksi ja nopeaksi vaikutukseltaan. Sen suhteellinen teho (6 mg, päänsäryttömyys tunnin sisällä) lumeeseen verrattuna on 3,2, mikä on suurempi kuin yhdelläkään suunkautta otettavalla triptaanilla (huom. suuri biologinen hyötyosuus). Se on myös ainoa ihonalaisesti annosteltava triptaani.

Sivuvaikutuksien ilmaantuvuus vaihteli tutkimuksissa. Sumatriptaanin käytöstä sivuvaikutuksia sai 19–60 %. Haittoja saattaa esiintyä sumatriptaanin käyttäjillä enemmän kuin almotriptaania käyttävillä.

3.5.8 Frovatriptaani

Frovatriptaanista on markkinoilla tablettivalmiste. Puoliintumisaika on 26 tuntia, mikä on triptaaneista pisin. Maksimipitoisuuden frovatriptaani saavuttaa 2–4 tunnissa. Se metaboloituu lähinnä CYP1A2:n kautta (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008). Varovaisuutta on käytettävä kyseistä entsyymiä inhiboivien valmisteiden kanssa (Taylor ja Kaniecki). Suun kautta annetun frovatriptaanin biologinen hyötyosuus on miehillä 22 % ja naisilla 30 % (Duodecim – Lääketietokanta).

Frovatriptaanin osalta laadukkaita tutkimuksia oli saatavilla vain vähän. Katsauksessa viitataan meta-analyysiin vuodelta 2005 (Poolsup ym. 2005). Kahden tunnin päänsäryttömyyden NNT oli lumeeseen verrattuna 12, mikä on esimerkiksi sumatriptaaniin verrattuna melko korkea. Neljän tunnin päänsäryttömyydelle NNT oli 6. Päänsäryn uusiutumisen riskiä frovatriptaani vähensi 26 %:lla plaseboon verrattuna.

3.5.9 Sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmävalmiste

Yhdistelmävalmiste osoittautui tehokkaammaksi kuin kumpikin valmiste erikseen. Se sisältää sumatriptaania 85 mg (nopeasti vapautuva muoto) ja naprokseenia 500 mg. Suoria vertailuja muiden valmisteiden kanssa ei ole kuitenkaan tehty. Lumeeseen verrattuna sumatriptaanin ja naprokseenin yhdistelmä oli varhain kohtauksen alussa otettuna hyvin tehokas. NNT kahden tunnin päänsäryttömyydelle oli 3 niillä, joilla ei ollut aikaisempaa kokemusta triptaaneista. Kuitenkin NNT oli sama myös niille, jotka olivat aiemmin saaneet huonon vasteen triptaaneista. 24 tuntia kestäväälle päänsäryttömyydelle NNT oli 4. Sivuvaikutuksien ilmaantumisessa ei ollut eroja sumatriptaani-monoterapiaan verrattuna. Tätä valmistetta ei kuitenkaan ole Suomessa markkinoilla.

4 MIGREENILÄÄKKEET MUISSA KLIINISISSÄ TUTKIMUKSISSA

4.1 Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet imeytyvät yleensä hyvin suolesta ja pääsääntöisesti niiden maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti. Metabolia tapahtuu CYP 450-entsyymien kautta. Yleisiä haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan haitat, päänsärky ja heitehuimaus. Muita haittavaikutuksia ovat mm. verenvuototaipumus, verenpaineen nousu sekä munuaishaitat. (Duodecim – Lääketietokanta.)

Tulehduskipulääkkeistä löytyi RCT-rajauksella 22 viitettä. Abstraktien perusteella valitsin 8 tutkimusta. Pois jääneet tutkimukset eivät vastanneet kysymykseen tai niiden laatu ei ollut riittävä (tutkimuspopulaatiot hyvin pieniä tai ei lumekontrollointia). Pelkästään asetyylilisäylihappoa tai ibuprofeenia koskevat tutkimukset jätin myös ulkopuolelle, sillä kaikki hakuni löytämät ja niitä käsittelevät

tutkimukset on käsitelty Cochrane-katsauksissa, joita olen jo aiemmin tarkastellut. Kaksi tutkimusta käsitteli rofekoksibia, joka on vedetty pois markkinoilta haittojensa vuoksi. Käsittelen tutkimukset silti, sillä tulokset voivat osittain kertoa koksibien tehosta.

4.1.1 Naprokseeni

Ohutsuoletta imeytyminen naprokseenilla on lähes täydellistä. Huippupitoisuus saavutetaan kahdessa tunnissa ja puoliintumisaika on 12–15 tuntia. Se metaboloituu CYP 1A2-, 2C8- ja 2C9-isoentsyymien kautta. (Duodecim – Lääketietokanta.)

Naprokseenia käsitteleviä tutkimuksia löytyi kaksi, joissa tutkittiin sen yhdistämistä sumatriptaaniin. Molemmissa kombinaatiohoidon teho oli parempi kuin kummankin valmisteen teho erikseen kaikissa vasteissa. Brandes ym. (2007) käyttivät yhdistelmätablettia, jossa sumatriptaania oli 85 mg ja naprokseenia 500 mg. Helpotuksen pääsärkyyn sai yhdistelmällä n. 57–65 %, kun naprokseenilla vastaava osuus oli 43–44 %. Yhdistelmähoidolla pääsärky loppui kahdessa tunnissa 30–34 %:lla ja naprokseenilla 15–16 %:lla. Plaseboon verrattuna molemmat olivat tehokkaita. Toisessa tutkimuksessa tulokset olivat samansuuntaisia (Smith ym. 2005). Yhdistelmähoidolla oli haittavaikutuksia enemmän kuin naprokseenilla (23–27% vs. 13–17%) (Smith ym. 2005, Brandes ym. 2007).

4.1.2 Diklofenaakki

Diklofenaakki imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Enterotabletti saavuttaa huippupitoisuuden 20–60 minuutissa, mutta diklofenaakista on olemassa myös nopeasti imeytyvä muoto. Diklofenaakki metaboloituu osittain suoraan glukuronisoitumalla, mutta pääsääntöisesti ensin hydroksyloitumalla tai metoksyloitumalla. (Duodecim – Lääketietokanta.)

Eräässä tutkimuksessa diklofenaakkia verrattiin sumatriptaaniin. Siinä lääke tuli ottaa heti ensimmäisten migreenin oireiden ilmaantuessa. Pääsärkyä arvioitiin VAS-

janalla ja sekä sumatriptaani 100 mg, että diklofenaakki annoksilla 50 mg ja 100 mg osoittautuivat tehokkaiksi lumeeseen verrattuna. Vasteissa päänsärylle lääkkeiden välillä ei ollut eroa, mutta diklofenaakki vähensi liitännäisoireita sumatriptaania paremmin. Diklofenaakki oli myös paremmin siedetty kuin sumatriptaani. Tutkimus oli hieman pieni (115 tutkittavaa hoiti 4 migreenikohtausta) mutta puhuu kohtauksen varhaisen lääkinnän puolesta. (Bussone ym. 1999.)

4.1.3 Rofekoksibi

Rofekoksibi osoittautui teholtaan ibuprofeenin kanssa samankaltaiseksi. Yhdessä tutkimuksista (Saper ym. 2006b) päänsäryn uusiutuminen (24 h) oli vähäisempää 50 mg rofekoksibia saaneilla kuin ibuprofeenia saaneilla, mutta toisessa tutkimuksessa tätä eroa ei saatu (Misra ym. 2004). Rofekoksibi helpotti päänsäryn kahdessa tunnissa noin 60 %:lla tutkittavista ja noin neljäsosa oli kahdessa tunnissa päänsärytön (Saper ym. 2006b). Ibuprofeenin annos tutkimuksissa oli 400 mg.

4.2 Dopamiiniantagonistit

Dopamiiniantagonistien farmakologiset piirteet riippuvat pitkälti annostelutavasta ja valmisteesta. Metoklopramidilla on vahva ensikierron metabolia, ja hyötyosuus vaihtelee yksilöllisesti mutta on noin 80 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1,2 tunnissa. Puoliintumisaika on noin 5–6 tuntia. Proklooriperatsiinilla alkureitin metabolia on myös runsasta ja huippupitoisuus saavutetaan 1,5–5 tunnissa. Metabolia tapahtuu maksassa CYP 450 -entsyymien kautta. (Duodecim – Lääketietokanta.)

Lumekontrolloituja RCT-tutkimuksia löytyy dopamiiniantagoneisteista hyvin vähän. Lääkkeet on lähinnä annettu suonensisäisinä valmisteina. 11 viitteestä lyhennelmien perusteella valitsin 7 tutkimusta tarkempaan tarkasteluun. Kahdesta tutkimuksesta oli saatavilla vain lyhennelmä (yksi käsitteli klooripromatsiinia). Yksi tutkimuksista oli liian pieni (n = 15) ja yksi ei ollut englanniksi. Lisäksi hakemalla erikseen halusanalla ”antiemetics” (pahoinvointilääkkeet) löysin vielä viisi tutkimusta, joita käsitelen.

Vaikka kaikissa tutkimuksissa ei ole käytetty lumekontrollia, en sulkenut niitä pois. Moni tutkimus on tehty ensiaputilanteessa, ja niistä voi saada viitteitä siitä, mitä tulisi tehdä, jos potilas ei saa vastetta tavallisemmista migreenilääkkeistä.

4.2.1 Proklooriperatsiini

Eräässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa proklooriperatsiini osoittautui huomattavasti metoklopramidia ja lumelääkettä paremmaksi antamaan helpotuksen päänsärkyyn. Metoklopramidille ei saatu tilastollisesti merkittävää eroa lumeeseen verrattuna (Coppola ym. 1995). Myös Jones ym. (1996) saivat samansuuntaisen tuloksen, mutta tutkimus oli varsin pieni. Toisessa tutkimuksessa proklooriperatsiini ja metoklopramidi osoittautuivat yhtä tehokkaiksi annosteltuna yhdessä difenhydramiinin (antihistamiini) kanssa (Friedman ym. 2008). Ocreotidiin verrattuna proklooriperatsiin oli myös parempi lievittämään kipua, mutta haittavaikutuksia (sedaatio, akatisia, hermostuneisuus) sillä oli enemmän (Miller ym. 2009). Proklooriperatsiinia verrattiin myös valproaattiin pienessä, armeijan sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa, jossa VAS-asteikolla mitattuna päänsärky väheni huomattavasti ensin mainitulla, mutta valproaatilla ei ollut tilastollisesti merkittävää vaikutusta (Tanen ym. 2003).

4.2.2 Metoklopramidi

Metoklopramidin käyttöä suun kautta annosteltuna on käsitelty muiden valmisteiden yhteydessä. Kuitenkin myös suonensisäistä valmistetta on tutkittu. Eräässä tutkimuksessa 20 mg metoklopramidia parenteraalisesti annosteltuna osoittautui 6 mg:n ihonalaiseen sumatriptaaniin verrattuna varteenotettavaksi valmisteeksi. 59 % oli kahden tunnin päästä päänsäryttömiä, kun sumatriptania saaneilla vastaava osuus oli 35 %. Toisaalta tutkimuksessa käytettiin mukana difenhydramiinia, joka on saattanut vaikuttaa tutkimustulokseen. Sillä on arveltu olevat vaikutusta migreeniin. Kivun intensiteetin muutoksessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa (Friedman ym. 2005). Eräs pieni tutkimus (n = 16) antoi viitettä siitä, että osa potilaista, jotka eivät

saa vastetta triptaaneista, voisi hyötyä sumatriptaanin kombinoimisesta metoklopramidiin (Schulman ja Dermott 2003).

4.2.3 Muut

Muista dopaaminiantagonisteista droperidoli (haloperidolille sukua) osoittautui lumetta tehokkaammaksi. Sitä saaneilla päänsärky loppui kahdessa tunnissa yli 60 %:lla, mutta toisaalta haittavaikutuksia (uneliaisuus, akatisia, hermostuneisuus) esiintyi kolmanneksella (Silberstein ym. 2003). Domperidolin ja parasetamolin yhdistelmävalmisteesta löytyi yksi tutkimus, jonka teho abstraktin perusteella oli verrattavissa 50 mg:n sumatriptaaniin (Dowson ym. 2000). Koko tekstiä ei kuitenkaan ollut saatavilla.

Haun ulkopuolelta mainitsen myös suomalaisen tutkimuksen, jossa pitkittyneen migreenin vuoksi erikoissairaanhoidon lähetetyt potilaat saivat joko lumetta tai haloperidolia suonensisäisesti. Vaste mitattiin VAS-asteikolla. Vaikka tutkimus oli pieni (n = 47), se osoittaa, että haloperidoli on pitkittyneen migreenin hoidossa tehokas valmiste. Yli 80 % hoidetuista sai kuitenkin haittavaikutuksia, joista yleisin oli motorinen levottomuus. (Honkaniemi ym. 2006.)

4.3 Ergotamiinit

Noin 60 % ergotamiinista imeytyy suolistosta, mutta sen biologinen hyötyosuus on suun kautta 2 % ja rektaalisesti 5 %. Kofeiini parantaa sen imeytymistä yhdistelmävalmisteissa. Kaksivaiheisen metabolian puoliintumisajat ovat 3 ja 21 tuntia (Duodecim – Lääketietokanta). Dihydroergotamiinin hyötyosuus suon- tai lihaksensisäisesti on 100 % mutta nenäsuihkeena 40 %. Huippupitoisuuden ajankohta riippuu antotavasta mutta on 1–2 minuuttia suonensisäisesti, 24 minuuttia lihakseen ja 30–60 minuuttia nenäsuihkeena annettuna (Saper ja Silberstein 2006).

Ergotamiini ja dihydroergotamiini ovat migreenin hoidossa jo suhteelliset vanhoja valmisteita ja niiden käyttö triptaanien keksimisen myötä on vähentynyt paljon. Niistä

tehdyt vanhemmat tutkimukset eivät aina laadullisesti vastaa nykyaikaisia kriteerejä. Ergotamiinista ja dihydroergotamiinista löytyi 22 artikkelia, joista mielekkäitä ja saatavilla oli kuusi. Näistäkin vain osa oli lumekontrolloituja tutkimuksia.

Ergotamiinilla on vaikutusta migreenin päänsärkyyn. Noin kolmasosa tutkittavista saa vasteen ergotamiinin ja kofeiinin yhdistelmävalmisteesta kahdessa tunnissa ja se on tehokkaampi kuin plasebo. Eletriptaani oli kuitenkin huomattavasti tehokkaampi kuin yhdistelmävalmiste (Diener ym. 2002). Vertailussa kalsiumkarbasalaatin (ASA) ja metoklopramidin yhdistelmään (Le Junne ym. 1999), sekä ritsatriptaaniin (Christie ym. 2000) ergotamiini osoittautui heikommaksi ja haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon kuin ritsatriptaanilla. Suonensisäisesti ensiaputilanteessa (24–96 h kestänyt kohtaus) annettuna puolet tutkittavista sai vasteen ergotamiinista tunnin kuluessa ja 90 % vuorokaudessa (Treves ym. 1992).

Pieni (n = 50), lumekontrolloitu tutkimus ei saanut tilastollista eroa dihydroergotamiinin (DHE) ja plasebon välille muissa päätetapahtumissa kuin varalääkityksen käytössä (Treves ym. 1998). Ihonalaisena valmisteena DHE oli kuitenkin teholtaan verrattavissa sumatriptaaniin ja päänsärky uusiminen oli jopa huomattavasti vähäisempää DHE:tä saaneilla (Winner ym. 1996). Sumatriptaanin vaikutus oli tosin hieman nopeampi ja parempi ensimmäisten kahden tunnin aikana. Dihydroergotamiinia saaneista 73 %:lla päänsärky väheni kahdessa tunnissa lievään tai olemattomaan.

Eräessä katsauksessa todetaan, että DHE on kenties potentiaalisempi lääke kuin miltä se kattavan tutkimustiedon puutteessa vaikuttaa. Vähäisen päänsärky uusimisen vuoksi sen käytöllä voisi olla asema esimerkiksi usein uusivan migreenin hoidossa. DHE on myös mahdollisesti tehokas valmiste lopettamaan kroonistuneen päänsärky tai särkylääkepäänsärky. Käypä hoito -suosituksen mukaan Suomessa on markkinoilla vain yksi DHE-valmiste tablettimuotoisena. Ruiskemuotoinen valmiste on saatavissa erityisluvalla (Saper ym. 2006a).

4.4 Opiaatit

Opiaatteja käsitteleviä RCT-tutkimuksia löytyi vain kolme ja yksi näistäkin oli varsin pieni (n = 34). Tramadoli yhdessä parasetamolien kanssa vähensi päänsärkyä huomattavasti paremmin kuin lumelääke suun kautta annosteltuna (Silberstein ym. 2005). Kahdessa tunnissa vasteen sai 56 %, kun lumeella hoidetuista vasteen sai 33 %. Noin viidesosa tramadolilla ja parasetamolilla hoidetuista oli päänsärkyttömiä kahden tunnin päästä lääkkeenotosta. 36 %:lla päänsärlyn lievittyminen kesti 24 tuntia. Aktiivinen hoito vähensi myös muita migreenin liitännäisoireita paitsi pahoinvointia. Haittavaikutuksia esiintyi noin kolmanneksella (lumeryhmässä 13 %:lla) ja näistä yleisimmät olivat pahoinvointi, huimaus, oksentaminen ja uneliaisuus.

Carleton ym. (1998) vertasi dihydroergotamiinia (1 mg) petidiniin (1,5 mg/kg) lihaksensisäisesti annosteltuna. Lisäaineena molemmissa ryhmissä oli hydroksitsiini (antihistamiini). Tutkimus ei ole lumekontrolloitu. VAS-asteikolla kipu väheni vähintään puoleen tunnin aikana yli puolella molemmissa ryhmissä. Eroa tehokkuudessa valmisteiden välillä ei ollut, mutta haittavaikutuksia (erityisesti huimausta) petidiini aiheutti useammin (Carleton ym. 1998). Suonensisäinen tramadoli vähensi päänsärlyn alle puoleen n. 70 %:lla tutkittavista tunnin aikana. Lumehoidolla vasteen sai noin 35 %. Tutkimus on kuitenkin vain suuntaa antava, sillä tutkimuspopulaation koko on pieni (Alemdar ym. 2007).

Opiaatit ovat kivun hoidossa yleisesti käytettyjä lääkkeitä, vaikka niiden käyttöön liittyy riippuvuusriski. Hoitosuositukset kehottavat välttämään opiaattien käyttöä myös migreenin kroonistumisen vuoksi, mutta näytönaste on ollut keho (Matchar ym. 2002). Bigal ja Lipton (2009) esittävät tuloksia opiaattien ja kroonisen migreenin kausaliteetista, sekä valottavat taustalla olevia mekanismeja. Arvellaan, että opiaatit lisäävät episodisen migreenin kroonistumisen riskiä lamaamalla laskevan kipuradan toimintaa. Migreenillä ja opiaattien synnyttämällä päänsärkyllä on myös yhteneväisyyksiä patofysiologiassa.

5 POHDINTA

Migreeni on neurologinen sairaus, jonka huippuesiintyvyys havaitaan työikäisessä väestössä (Tepper 2008). WHO on arvioinut migreenin olevan 12:nneksi kuormittavin oireyhtymä (Brundtland 2001). Sen on myös osoitettu olevan alidiagnosoitu ja alihoidettu sairaus, jonka hoidossa potilas–lääkäri-suhde on hoidon toteutumisen kannalta tärkeä (Krobot ym. 1999, Diamond ym. 2007). Tästä syystä hoito on luonnollista keskittää perusterveydenhuoltoon ja vain tietyissä erityistilanteissa konsultoidaan neurologia (Migreeni: Käypä hoito -suositus, 2008).

Hoitokäytäntöjen vaihtelun (Vinson ym. 2003) ja yllä mainittujen asioiden vuoksi on tärkeää, että hoitokäytäntöjä yhtenäistetään. Migreenin hoitoon on valittava linjaus, joka parhaiten vastaa potilaan tarpeita, ja joka perustuu näyttöön valmisteiden tehosta.

5.1 Hoitosuositukset

Suomalaiset Käypä hoito -suositukset ja muut käsitellyt hoitosuositukset ja näytönastekatsaukset ovat keskenään hyvin samansuuntaisia. Markkinoilla olevissa valmisteissa maiden välillä on eroja, ja tämä käy ilmi myös hoitosuosituksista. Kaikki kuitenkin suosittavat ensilinjan lääkkeiksi tulehduskipulääkkeitä, ja potilaille, jotka eivät saa niistä vastetta, suositellaan triptaaneja. Eri lääkeryhmien yhteiskäyttöön hoitosuositukset eivät juuri ota kantaa, tosin kattavaa näyttöä asiasta on vasta vähitellen tullut.

Hoitosuositukset on tehty samoin periaattein kuin käsitellyt näytönastekatsauksetkin. Niihin on valittu tutkimuksia, jotka ovat laadullisesti hyviä. Vanhemmista valmisteista kuitenkin yhtä laadukasta tietoa ei välttämättä löydy, mutta tämä ei tarkoita, etteivätkö valmisteet voisi olla toimivia. Esimerkiksi dihydroergotamiini on osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi valmisteeksi.

Ensiapulääkitykseen hoitosuositukset antavat neuvoja, mutta näytönaste näissä jää huonoksi. Lääkevalinta perustuu suomalaisessa käytännössä enemmän kliiniseen kokemukseen, mutta tämän taakse tulisi saada myös pätevää tutkimustietoa. Se, mihin hoitosuositukset eivät ota kantaa, on opiaattien käyttö. Niitä ei varsinaisesti suositeta käyttämään, mutta ei myöskään kielletä näytön puuttuessa.

5.2 Kohtausvalmisteiden teho ja turvallisuus

Parasetamolia, ibuprofeenia, ASA:a, sekä muita tulehduskipulääkkeitä suositellaan monessa tutkimuksessa ensilinjan valmisteiksi. Ne ovat osoittautuneet lumetta tehokkaammiksi, mutta vain puolella päänsärky helpottuu ja noin viidesosalla loppuu kahden tunnin aikana. Suurimmassa osassa tutkimuksista on hoidettu vaikeaa tai kohtalaista päänsärkyä. Sen vuoksi tulokset ovat todennäköisesti hieman vaatimattomia, sillä käytännössä lääke neuvotaan ottamaan heti ensimmäisten oireiden ilmaantuessa. Tutkimuksissa käytetty ibuprofeenin annos on myös varsin pieni verrattuna esimerkiksi Käypä hoito -suosituksen ohjeistamaan 800–1 200 milligramman annokseen.

Ruoansulatuskanavan haitat rajoittavat tulehduskipulääkkeiden käyttöä. Maha- ja pohjukaisuuolihaavan riski on lisääntynyt, jos käyttö on runsasta. ASA:lla haitat ovat muita tulehduskipulääkkeitä suurempia ja sen käyttöön liittyy lisäksi lisääntynyt vuotoriski (Tulehduskipulääkkeiden turvallinen käyttö: Käypä hoito -suositus, 2009). ASA:a suositellaan näytön vahvuuden vuoksi ensisijaiseksi valmisteeksi, mutta käytännössä haitat tulisi ottaa huomioon ja valita tulehduskipulääkkeistä jokin muu valmiste.

Metoklopramidin lisähyödyistä riittävästi näyttöä löytyi vain yhdistelmästä ASA:n kanssa. Oletettavasti kuitenkin hyöty on samansuuntainen myös muiden kipulääkkeiden kanssa. Pahoinvointilääkkeet saattavat parantaa muiden valmisteiden imeytymistä suonensisäisesti annosteltuna (Volans 1975). Suun kautta annosteltuna näyttö metoklopramidin hyödyistä on hieman ristiriitainen.

Yhdistämällä sumatriptaani ja naprokseeni saadaan päänsäryn hoitoon lisää tehoa. Tämä johtunee valmisteiden eri vaikutusmekanismeista. Oletettavaa on, että samanlainen hyöty saataisiin yhdistämällä muita triptaaneja ja kipulääkkeitä. Käytännössä tämä varmaankin toteutuu osalla potilaista.

Triptaaneja vertailevan katsauksen tehnyt työryhmä totesi työssään (Helfand ja Peterson 2009), että on vaikea arvioida, mikä triptaani on paras. Paremmuuteen vaikuttavat tehon lisäksi valmisteiden farmakologiset piirteet. Joidenkin mielestä nopeimmin vaikuttava lääke on parempi kuin se, jonka teho kestää pisimpään. Tutkimuksissa monesti mitataan tehoa, mutta kaikissa ei ole tarkasteltu toiminnallisuuden parantumista tai sitä, kummasta lääkkeestä potilaat kokonaisuudessaan enemmän pitävät. Kuitenkin löytyy myös viitteitä siitä, että eri triptaanien välillä on tehoeroja, kun päätetapahtumana on päänsärkyttömyys tai päänsäryn helpottuminen kahdessa tunnissa. Esimerkiksi frovatriptaani ja naratriptaani ovat osoittautuneet muita heikommiksi. Osa triptaaneista on osoittautunut tehokkaammiksi migreenin päänsäryn hoidossa kuin perinteiset kipulääkkeet. Haittavaikutuksia triptaanit kuitenkin aiheuttavat perinteisiä kipulääkkeitä useammin. Triptaaneilla on myös omat vasta-aiheensa, joita ovat iskeeminen sydänsairaus, Prinzmetalin angiina, tuore TIA, SAV, aivoinfarkti, hoitamaton tai muuten korkea verenpaine ja vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Sumatriptaanista löytyy ihon alle annosteltava muoto, joka on osoittautunut sekä tehokkaaksi, että nopeaksi. Varsinkin niille, joilla esiintyy paljon pahoinvointia, tämä valmiste voisi olla hyvä. Dihydroergotamiinista on myös ihon alle annosteltava muoto, mutta tämän käyttö varsinkin Suomessa on vähäistä, sillä sitä on saatavilla vain erityisluvalla. Se on osoittautunut tehokkaaksi, eikä haittojakaan esiintynyt enempää kuin sumatriptaanilla. Laadukasta tutkimustietoa on melko vähän, mutta ihonalaisen dihydroergotamiinin etu voi olla pienempi riski päänsäryn uusimiselle.

Opiaateilla on vaikutusta yleisesti niin kipuun kuin myös migreenin päänsärkyyn. Ne eivät kuitenkaan tarjoa lisäetua siedetympiin valmisteisiin (NSAID ja triptaanit) nähden. Niiden yhteys migreenin kroonistumiseen alkaa olla melko selvä ja lisäksi ongelmana on yleisesti tiedostettu riippuvuusriski ja särkylääkepäänsäryn kehittymisen vaara. Migreenin hoidossa opiaatteja ei tulisi käyttää.

Dopamiiniantagonisteilla lienee tehoa migreenin hoidossa, vaikka lumekontrolloituja tutkimuksia onkin vähän. Luultavasti niillä on vaikutusta myös itse kohtauksen loppumiseen, mutta ainakin pahoinvointia ne vähentävät tehokkaasti. Varsinkin suonensisäisesti annettuna ne ovat potentiaalisia. Niiden rooli kuitenkin lienee lähinnä sairaalan ensiapulääkityksenä, kun kohtaus on vaikea tai ei muuten hellitä.

Tietämys migreenin mekanismeista ja patofysiologiasta kehittyy koko ajan. Mm. serotoniini-reseptorit ja niiden sijainti eri kudoksissa auttavat ymmärtämään triptaanien vaikutuksia. Triptaanin tapaiselle valmisteelle, jolla ei ole verisuonivaikutuksia, olisi kysyntää (Goadsby ym. 2009). Myös muihin migreenin kehittymisen vaiheisiin yritetään kehittää valmisteita (esim. CGRP-antagonistit) (Farinelli ym. 2008).

Viitteet

Alemdar M, Pekdemir M ja Selekler HM. Single-dose intravenous tramadol for acute migraine pain in adults: a single-blind, prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2007;29:1441-7.

Ashcroft DM ja Millson D. Naratriptan for the treatment of acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:73-82.

Bigal ME ja Lipton RB. Excessive opioid use and the development of chronic migraine. *Pain* 2009;142:179-82.

Bigal ME, Lipton RB ja Krymchantowski AV. The medical management of migraine. *Am J Ther* 2004;11:130-40.

Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, ym. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-54.

Brundtland GH. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. *JAMA* 2001;286:2391.

Bussone G, Grazi L, D'Amico D, ym. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. *Cephalalgia* 1999;19:232-40.

Carleton SC, Shesser RF, Pietrzak MP, ym. Double-blind, multicenter trial to compare the efficacy of intramuscular dihydroergotamine plus hydroxyzine versus intramuscular meperidine plus hydroxyzine for the emergency department treatment of acute migraine headache. *Ann Emerg Med* 1998;32:129-38.

Chen LC ja Ashcroft DM. Meta-Analysis Examining the Efficacy and Safety of Almotriptan in the Acute Treatment of Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2007;47:1169-77.

Chen LC ja Ashcroft DM. Meta-analysis of the efficacy and safety of zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2008;48:236-47.

Christie S, Göbel H, Mateos V, Allen C, Vrijens F ja Shivaprakash M. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10 mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2000;49:20-9.

Clinch CR. Evaluation of acute headaches in adults. *Am Fam Physician* 2001;63:685-92.

Coppola M, Yealy DM ja Leibold RA. Randomized, placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-6.

Derry S, Moore R ja McQuay H. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. status and date: New, published in 2010;11.

Diamond M ja Cady R. Initiating and optimizing acute therapy for migraine: the role of patient-centered stratified care. *Am J Med* 2005;118 Suppl 1:18S-27S.

- Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, Loder E, Reed M ja Lipton RB. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache* 2007;47:355-63.
- Diener HC, Jansen JP, Reches A, ym. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafergot) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol* 2002;47:99-107.
- Dowson A, Ball K ja Haworth D. Comparison of a Fixed Combination of Domperidone and Paracetamol (Domperamol®) with Sumatriptan 50mg in Moderate to Severe Migraine: A Randomised UK Primary Care Study. *Current Medical Research and Opinion* 2000;16:190-7.
- Duodecim - Lääketietokanta (online). Suomalainen lääkäriseura Duodecim.
http://www.terveysportti.fi/terveysportti/dlr_laake.koti
- Dusitanond P ja Young WB. Neuroleptics and migraine. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009;9:63-70.
- Eikermann-Haerter K ja Ayata C. Cortical Spreading Depression and Migraine. *Current neurology and neuroscience reports* 2010;10:167-73.
- Evers S, Afra J, Frese A, ym. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-81.
- Farinelli I, Missori S ja Martelletti P. Proinflammatory mediators and migraine pathogenesis: moving towards CGRP as a target for a novel therapeutic class. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2008;8:1347-54.
- Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, ym. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64:463-8.
- Friedman BW, Esses D, Solorzano C, ym. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. *Ann Emerg Med* 2008;52:399-406.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009;27:335-60.
- Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S ja Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009;161:327-41.
- Goadsby PJ, Lipton RB ja Ferrari MD. Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
- Helfand M ja Peterson K. Drug class review on triptans. *Update* 2009;4.
- Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S ja Sulavuori S. Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46:781-7.
- Jones J, Pack S ja Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996;14:262-4.
- Kallela M. Akuutti päänsärky. *SLL* 2008;63:3179-83.
- Kirthi V, Derry S, Moore RA ja McQuay HJ. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD008041.

- Krobot KJ, Steinberg HW ja Pfaffenrath V. Migraine prescription density and recommendations. Results of the PCAOM Study. *Cephalalgia* 1999;19:511-9.
- Le Jeunne C, Gomez JP, Pradalier A, ym. Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999;41:37-43.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, ym. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-9.
- Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML ja Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001;41:646-57.
- Loder E. Triptan therapy in migraine. *N Engl J Med* 2010;363:63-70.
- Macgregor EA. Menstrual migraine: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:36-47.
- Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, ym. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management of acute attacks. US Headache Consortium. Retrieved April 2002.
- McCrory D ja Gray R. Oral sumatriptan for acute migraine. status and date: Edited (no change to conclusions), published in 2003;1.
- Migreeni (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim, 2008. Saatavilla internetissä www.kaypahoito.fi
- Tulehduskipulääkkeiden turvallinen käyttö (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkärisseura Duodecim, 2009. Saatavilla internetissä www.kaypahoito.fi
- Miller MA, Levsky ME, Enslow W ja Rosin A. Randomized evaluation of octreotide vs prochlorperazine for ED treatment of migraine headache. *Am J Emerg Med* 2009;27:160-4.
- Misra UK, Jose M ja Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J* 2004;80:720-3.
- Pesonen U ja Koulu M. 5-Hydroksitryptamiini ja 5-HT-reseptoreihin vaikuttavat lääkeaineet. Kirjassa: Koulu M ja Tuomisto J, toim. Farmakologia ja toksikologia: Medicina Oy 2001, s. 286-9.
- Poolsup N, Leelasangaluk V, Jittangtrong J, Rithlamlert C, Ratanapantamane N ja Khanthong M. Efficacy and tolerability of frovatriptan in acute migraine treatment: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2005;30:521-32.
- Rabbie R, Derry S, Moore R ja McQuay H. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. status and date: New, published in 2010;10.
- Robbins MS ja Lipton RB. The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol* 2010;30:107-19.
- Saper JR, Silberstein S, Dodick D ja Rapoport A. DHE in the pharmacotherapy of migraine: potential for a larger role. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2006a;46:S212-20.
- Saper J, Dahlof C, So Y, ym. Rofecoxib in the acute treatment of migraine: a randomized controlled clinical trial. *Headache* 2006b;46:264-75.

Saper JR ja Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. *Headache* 2006;46 Suppl 4:S171-81.

Schulman EA ja Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2003;43:729-33.

Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, ym. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache* 2005;45:1317-27.

Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, Rothrock JF ja Alam AS. Acute migraine treatment with droperidol: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:315-21.

Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE ja Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-91.

Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD ja Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267:64-9.

Stovner L, Hagen K, Jensen R, ym. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210.

Sumelahti M, Huhtala H ja Maunu P. Naisilla ja miehillä erilainen migreeniprofiili. *SLL* 2008;63:3137-77.

Tanen DA, Miller S, French T ja Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headaches: a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003;41:847-53.

Taylor FR ja Kaniecki RG. Symptomatic Treatment of Migraine: When to Use NSAIDs, Triptans, or Opiates. *Current Treatment Options in Neurology* :1-13.

Tfelt-Hansen P. A review of evidence-based medicine and meta-analytic reviews in migraine. *Cephalalgia* 2006;26:1265-74.

Treves TA, Kuritzky A, Hering R ja Korczyn AD. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of acute migraine. *Headache* 1998;38:614-7.

Treves TA, Streiffler M ja Korczyn AD. Naproxen sodium versus ergotamine tartrate in the treatment of acute migraine attacks. *Headache* 1992;32:280-2.

Vinson DR, Hurtado TR, Vandenberg JT ja Banwart L. Variations among emergency departments in the treatment of benign headache. *Ann Emerg Med* 2003;41:90-7.

Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2:57-63.

Winner P, Ricalde O, Le Force B, Saper J ja Margul B. A double-blind study of subcutaneous dihydroergotamine vs subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* 1996;53:180-4.