

Pitkittyneen migreenikohtauksen (status migrenosus) hoito

Migreenikohtauksen kestänyt yli 72 tuntia on kyseessä status migrenosus (SM). Tärkein myötävaikuttava tekijä SM:ssä on kohtauslääkkeiden pitkään jatkunut liiallinen käyttö. Ennen SM:n hoitojen aloittamista on syytä sulkea pois vakavat syyt säryn pitkittymisen taustalla. Parenteraalisesti annetut tulehduskipu- ja täsmälääkkeet sekä valproaatti ja dopamiiniantagonistit ovat SM:n lääkehoidon kulmakivet. Pitkäaikaisennusteen kannalta särkyväkohtauksen tunnistaminen ja hoito on oleellista.

Migreeni on yksi yleisimmistä päänsärkysairauksista. Arviolta 18 % naisista ja 6 % miehistä kärsii siitä. Sairauden aiheuttama haitta (kohtausten esiintymistiheys, voimakkuus, vaste hoitoon) vaihtelee kuitenkin potilaittain huomattavasti.

Suurimmalla osalla potilaista migreenikohtauksen oireisto helpottaa jo vuorokauden aikana ja viimeistään kolmen vuorokauden kuluessa. Joskus migreenioireisto kuitenkin jatkuu lääkityksistäkin huolimatta yli 72 tuntia, jolloin kysymyksessä on status migrenosus (SM) (TAULUKKO 1). Tavallisten migreenipiirteiden (mm. päänsäryn, pahoinvoinnin ja aistiyliherkkyyden) lisäksi SM-potilailla ilme-

TAULUKKO 1. Status migrenosuksen diagnostiset kriteerit.

Kohtauksen piirteet muuten vastaavia kuin potilaan aiemmissa aurattoman migreenin kohtauksissa oireiden kestoa lukuun ottamatta

Päänsärky täyttää nämä molemmat kriteerit kestänyt yli 72 tuntia luonteeltaan kovaa

Ei liity mihinkään muuhun sairauteen

nee levottomuutta, turhautuneisuutta ja kivun siedon heikentymistä. Vaikka päänsärky onkin yleinen syy hakeutua päivystykseen, ei SM:n esiintyvyydestä ole käytettävissä luotettavia arvioita.

Altistavat tekijät

Migreenipäänsäryn ajatellaan alkavan perifeerisellä herkistymisellä, jossa verisuonen seinämässä prostaglandiinit, serotoniini, CGRP (calcitonin gene related peptide) ja glutamaatti aiheuttavat tulehdusreaktion (Charles 2009). Kliinisen teorian mukaan kipu on tässä vaiheessa vielä selvästi sykkivää ja kohtaus yleensä helposti triptaaneilla tai tulehduskipulääkkeillä hoidettavissa. Jos kipu saa jatkuu, se herkistää trigeminuksen aivorunkotumakkeen, jolloin sykkiminen muuttuu jatkuvaksi jomotukseksi. Tämä päänsäryn luonteenmuutos ja samaan aikaan ilmaantuva ihotunnon herkistyminen eli allodynia ovat merkki sentraalisesta sensitisatiosta. Silloin kipurata on herkistynyt, ”oppinut kivun”, ja päänsärky jatkuu hoidosta huolimatta. Tällöin täsmälääkkeet tai mitkään muutkaan kohtauslääkkeet eivät enää välttämättä tehoa kuten aiemmin. Serotoniini, glutamaatti, prostaglandiinit ja CGRP ovat välittämässä tätäkin kohtauksen vaihetta eli status migrenosusta (Burstein ym. 2006).

Tärkeä myötävaikuttava tekijä sentraalisen herkistymisen kehittämisessä on migreenin kohtauslääkkeiden pitkään jatkunut liikakäyttö. Erityisesti opiaattien mutta myös triptaanien ja tulehduskipulääkkeiden päivittäisen tai lähes päivittäisen käytön katsotaan altistavan päänsäryn kroonistumiselle. Opiaattien käyttöä tulisikin välttää päänsäryn hoidossa, eikä muitakaan kohtauslääkkeitä pitäisi käyttää

1577



säännöllisesti useammin kuin kahtena päivänä viikossa. Tarkat lääkepäänsäryyn kehittymisen mekanismit ovat vielä pääosin tuntemattomat. Yksittäisen potilaan osalta ei ole aina helppoa sanoa, milloin runsas lääkkeiden käyttö on syynä päänsärkyyn ja missä määrin se on vain seurausta särystä. Teorian mukaan siis sekä pitkittynyt migreenikohtaus sinänsä että lääkkeiden liikakäyttö voivat johtaa sentraaliseen herkistymiseen ja status migrenosukseen. SM:lle voivat lisäksi altistaa muun muassa ahdistus, masennus, stressi ja hormonaaliset tekijät (Couch ja Diamond 1983). Kiistaton tieteellinen näyttö migreenipotilaan kohtausenaikaisista herkistymisilmiöistä verisuonen seinämässä ja aivorungossa on äärimmäisen vaikea hankkia. Tämän takia esitetyt teoriat nojaavat pääosin eläinkokeisiin ja klinisiin päätelmiin.

Erotusdiagnostiikka

Ennen SM:n läikehoitoja on syytä varmistaa, että kyseessä on todellakin pitkittynyt migreenikohtaus eikä jokin vakavampi, spesifistä hoitoa edellyttävä sairaus (TAULUKKO 2). Tässä arvioissa esitiedot ja kliininen tutkimus ovat keskeisimmässä osassa. Näiden lisäksi tarvittavat muut tutkimukset, kuten tietokonekuvaus (TT) ja magneettikuvaus (MK), laboratoriotutkimukset tai lannepistos ja niiden kiireellisyys on arvioitava tapauskohtaisesti. Mahdollisten muiden sairauksien lisäksi potilaalta tulisi selvittää nykyisen päänsäryn alku (äkillinen tai vähitellen yltyvä), kesto, intensiteetti, mahdolliset pahentavat ja lieventävät tekijät, liittännäisoiheet ja jo kokeillut hoidot. Lisäksi olennaista on selvittää aiempi päänsär-

TAULUKKO 2. Miten edetä status migrenosus -potilaan tutkimuksissa ja hoidoissa.

Toimintajärjestys	Toimenpiteet	Kommentti
Sulje pois henkeä uhkaava sekundaarinen päänsärky	Selvitä liittyykö päänsärkyyn vaaran merkkejä (TAULUKKO 3)	Laskimoyhteys tehostaa sekä primaarisen että sekundaarisen päänsäryn hoitoa Aloita lääkitys heti, jos vaaran merkkejä ei ole
	Tarvittaessa pään TT, likvorinäytteen otto, laboratoriotutkimukset Joskus MK ja TT- tai MK-angiografia	Laboratoriokokeet: lasko, CRP, perusverenkuva + trombosyytit, kreatiniini, natrium, kalium
Varmista primäärin päänsäryn diagnoosi ja aloita samalla sen hoito	Diagnoosi perustuu anamneesiin ja normaaliin kliiniseen tilaan Primaarien päänsärkyjen kriteerit löytyvät osoitteesta www.i-h-s.org/	Kovan primäärin päänsäryn aiheuttajat ovat yleensä migreeni tai sarjoittainen päänsärky
	Päänsäryn hoito TAULUKON 5 mukaisesti	Parasetamoli suussa hajaavana tablettina tai laskimoon annettuna on hyvä vaihtoehto ennen jatkotutkimuksia, jos diagnoosista on epäselvyyttä (esim. vuoto mahdollinen)
	Pahoinvoinnin hoito: metoklopramid 10 mg laskimoon (tai 20 mg peräsuoleen).	Vaihtoehto: droperidoli 1,25–2,5 mg laskimoon
	Korjaa mahdollinen nestetasapainon häiriö	Nesteytys korjaa oksentelun aiheuttaman kuivumisen
Kotiuta potilas, kun kipu ja liittännäisoiheet ovat hallinnassa	Anna ohjeet jatkohoidosta ja -seurannasta (kohtauslääkitys, estolääkitys www.kaypahoito.fi/ , päänsärkypäiväkirjan pito, seuraava lääkärikontakti)	Huomioi mahdollinen lääkepäänsärky (lääkettä ainakin 10–15 päivänä kuukaudessa)

kyhistoria. Kliinisessä tutkimuksessa on syytä kiinnittää huomiota erityisesti seuraaviin seikoihin: yleistila, verenpaine, tajunnan taso, iho (mahdolliset petekiat), niskajäykkyys, puolierot, refleksit (mukaan lukien Babinskin koe) ja neuro-oftalmologinen tila. **TAULUKOSSA 3** on lueteltu päänsärkypotilaan kliinisiä vaaran merkkejä. Tavallisesti kyse on kuitenkin primaarista päänsärystä, useimmiten juuri migreenistä.

Hoito

Tavallisen migreenikohtauksen hoidossa keskeisessä osassa ovat suomalaisen Käypä hoito -suosituksenkin mukaisesti tulehduskipulääkkeet ja niin sanotut migreenin täsmälääkkeet eli triptaanit (Migreeni: Käypä hoito -suositus 2008). Tulehduskipulääkkeiden osalta on

tärkeää käyttää riittävän suuria annoksia. Lääkityksen tehon parantamiseksi voidaan joillakin potilailla tarvita tulehduskipulääkkeen yhdistämistä triptaaniin. Sumatriptaaniin ja naprokseenin yhdistelmästä näyttääkin olevan enemmän apua migreenikohtauksen hoidossa kuin kummastakaan valmisteesta yksinään (Brandes ym. 2007). Toinen mahdollisuus kotona otettavan kohtauslääkityksen tehostamiseksi on yhdistää tulehduskipulääkkeeseen tai triptaaniin pahoinvointilääke, esimerkiksi metoklopramidi tai proklooriperatsiini (Schulman ja Dermott 2003). Migreenioireiden hoidon lisäksi tämän ajatellaan parantavan muiden lääkkeiden imeytymistä, joka saattaa olla migreenikohtauksessa hidastunutta tai oksentelun yhteydessä olematonta.

Migreenikohtauksen pitkittyessä monet potilaat saattavat kuivua jatkuvan pahoinvoinnin

TAULUKKO 3. Vaaran merkit päänsärkypotilaalla.

Päänsäryn piirre	Yleisanamneesi ja kliininen tila	Neurologinen anamneesi ja tila
Kipu saavuttaa maksiminsa hetkessä (≤ minuutissa)	Päänsärkyä on edeltänyt trauma	Potilaalla on staasipapilli
Elämän ensimmäinen tai kovin päänsärky ("first or worst")	Päänsärky ja kuumeilu, niskajäykkyys, ihottumat (petekiat tai ekkymoosit) tai yleistilan heikentyminen	Päänsärky ja neurologinen paikallisoire, joka ei sovi migreeniauraksi (mm. halvausoire, silmien liikehäiriö tai ataksia)
Fyysisessä ponnistuksessa alkava päänsärky (taakan nosto, yhdyntä)	Päänsärky ja toistuva oksentelu (jota ei aiemmin ole esiintynyt)	Päänsärky ja neurologinen yleisoire, kuten tajunnanhäiriö, kouristuskohtaus, sekavuus tai muistihäiriö
Asentoriippuvainen päänsärky	Päänsärky ja polymyalgia rheumatica tai aristavat ohimovaltimot	Todetaan neurologisen tilan poikkeavuus (mm. puhehäiriö, inattentio, silmien liikehäiriö, hemipareesi, ataksia, Babinskin merkki)
Etenevä, päivästä toiseen koveneva päänsärky (etenkin jos kipu lisääntyy nimenomaan aamuyöllä)	Potilas käyttää verenohennus- tai solunsalpaajalääkitystä	Päänsäryn puoleinen luomi roikkuu ja mustuainen on pienentynyt (Hornerin oireyhtymä), vaikka tila muutoin olisikin normaali Mustuaispuoliero korostuu pimeässä
Hoitoresistentti yli 50-vuotiaan alkava tai selvästi uudenlainen päänsärky	Potilalla on merkittävä yleis-sairaus (esim. syöpä, HIV, endokrinologinen häiriö, verenvuoto- tai tukostaipumus)	Päänsäryn alkuun liittyi äkillinen niskatai kaulakipu
Asianmukainen lääkitys ei toimi	Potilas on raskaana tai juuri synnyttänyt	Potilaalla on todettu kallonsisäinen muutos (aivokasvain, aneurysma, arteriovenoosi epämuodostuma, hydrokefalia) tai on erityinen syy epäillä sellaista (potilaalla on neurofibromatoosi, endokrinologinen häiriö, potilaan suvussa vähintään kahdella ensimmäisen asteen sukulaisella on ollut aneurysmuvuoto)

ja oksentelun seurauksena. Lääkkeellisten hoitojen lisäksi onkin muistettava huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja elektrolyyttitasapainosta. Tyypillisesti potilaat ovat yrittäneet helpottaa särkyä erilaisin kotikonstein, useimmiten käyttämällä runsaita määriä tulehduskipulääkkeitä, lihasrelaksantteja ja triptaaneja. Nämä tulisi kartoittaa mahdollisimman tarkasti. Samojen valmisteiden käyttö tuskin hyödyttää, eikä turvalliseksi katsottuja maksimimääriä tulisi ylittää. Samassa yhteydessä on hyvä selvittää kipulääkkeiden käyttöä pidemmälläkin aikavälillä mahdollisen särkylääkepäänsäryn tunnistamiseksi. Akuuttivaiheen jälkeisen hoidon onnistumisen kannalta tämä on tärkeää.

Mikäli tulehduskipulääkkeitä tai triptaaneja ei aiemmin ole käytetty liikaa, voi hoitoa yrittää ensin antamalla tavallisia kohtauslääkkeitä parenteraalisesti. Sumatriptaania annetaan

ihon alle tai tulehduskipulääkkeitä suoneen yksinään tai mielellään pahoinvointilääkkeeseen yhdistettynä (TAULUKKO 4). Meilahden sairaalan päivystyspoliklinikassa käytetään usein päänsärkykierteen katkaisemiseksi 500 mg hydrokortisonia ja 100–200 mg indometasiinia 1 000 ml:ssa fysiologista keittosuolaliuosta hitaana 8–12 tunnin infuusiona. Kortikosteroideja yhdistellään usein muihinkin TAULUKKO 4. lueteltuihin migreenin akuuttilääkityksiin, vaikka tutkimusnäyttö hyödyistä on ristiriitaista (Colman ym. 2008). Kortikosteroidien ensisijaisena tarkoituksena on vähentää päänsäryn uusiutumisen riskiä.

Usein tulehduskipulääkkeitä tai triptaaneja on otettu jo kotona maksimimäärä, jolloin on syytä harkita etenemistä suoraan niin sanottuihin rescue therapy -vaihtoehtoihin. Tällaisia ovat muun muassa valproaatti, haloperidoli tai

TAULUKKO 4. Status migrenosuksen hoidossa käytettäviä lääkkeitä.

Lääkeaine	Annos	Huomioitavaa
Tulehduskipulääkkeet		
Ketoprofeeni	50–100 mg i.v. ¹ / 100 ml 0,9-prosenttista NaCl-liuosta	
Diklofenaakki	25–75 mg i.v. ¹ / 100 ml 0,9-prosenttista NaCl-liuosta	
Ketorolaakki	30 mg i.v. ¹ / 100 ml 0,9-prosenttista NaCl-liuosta	
Kortikosteroidit		
Deksametasoni	5–10 mg i.v. ¹	
Migreenin täsmälääkkeet		
Sumatriptaani	6 mg s.c.	Vaikean migreenikohtauksen peruslääke
Dihydroergotamiini (DHE)	0,5–1,0 mg i.v. ¹	Erytisyilupavalmiste
Dopamiiniantagonistit		
Metoklopramidi	10 mg i.v.	
Proklooriperatsiini	5–10 mg i.v.	Erytisyilupavalmiste
Droperidoli	1,25–2,5 mg i.v.	
Haloperidoli	2–5 mg i.v. ¹ / 500 ml 0,9-prosenttista NaCl-liuosta	30 minuutin infuusiona
Epilepsialääkkeet		
Valproaatti	500 mg i.v. / 100 ml 0,9-prosenttista NaCl-liuosta	Toistetaan tarvittaessa
Muut		
	Indometasiini 100–200 mg + hydrokortisoni 200–500 mg / 1 000 ml (esim. 0,9-prosenttinen NaCl-liuos)	Suonensisäinen infuusio annetaan 8–12 tunnin aikana

1580 ¹Voidaan antaa myös i.m.

dihydroergotamiini (TAULUKKO 4). Valproaatti on epilepsialääke, mutta sitä voidaan käyttää myös sekä migreenin estolääkkeenä että suoneen annettuna kohtauslääkkeenä (Norton 2000, Frazee ja Foraker 2008). Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, huimaus, väsymys ja paradoksaalisesti päänsäryn vaikeutuminen. Myös suoneen annettu leveti-rasetaami voi auttaa SM:n hoidossa (Farooq ym. 2007).

Dopamiiniantagonisteja käytetään migreenikohtausten hoidossa lisälääkkeenä pahoinvointiin ja D2-reseptorien antagonismin ansiosta myös suoraan migreenisärkyyn. Pahoinvointilääkkeistä käyttökelpoisia SM:ssä ovat ainakin metoklopramidi, proklooriperatsiini ja droperidoli. Neurolepteista haloperidolia voidaan antaa SM-potilaille 5 mg fysiologiseen keittosuolaan sekoitettuna 30 minuutin infuusiona (Honkaniemi ym. 2006). Tärkeimmät haittavaikutukset ovat väsymys ja akatisia eli motorinen levottomuus. Myös klooripromatsiinia voidaan käyttää SM:n hoidossa. Haloperidolia ja klooripromatsiinia on syytä välttää, jos potilas on aiemmin käyttänyt metoklopramidia tai muita dopamiiniantagonisteja saman migreenikohtauksen yhteydessä.

Yhdysvaltalaisissa hoitosuosituksissa mainitaan usein SM:n ensisijaisena hoitona toistettusti boluksina suoneen annettava dihydroergotamiini (Raskin 1986), jota on Suomessa saatavana vain erityislupavalmisteena. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja puristava tunne rinnassa. Dihydroergotamiinin käyttöä on syytä välttää potilaalla, joilla on pitkittänyt aura tai sepelvaltimotauti. Suomessa dihydroergotamiinin käyttö on tietävästi varsin vähäistä. Myös oksipitaaliermon puu-

dutusta (Tobin ja Flitman 2009) tai suoneen annettavaa magnesiumia voidaan kokeilla pitkittäneen kohtauksen hoidossa.

Suonensisäiset lääkkeet ovat SM:n hoidon kulmakivi. SM-potilaita hoidetaan kuitenkin myös toimipisteissä, joissa tällaisen lääkityksen toteuttaminen ei tule kyseeseen. Silloin lääke voidaan antaa lihakseen (TAULUKKO 4). Opiaatteja tulisi välttää migreenin hoidossa.

Lopuksi

SM on harvinainen mutta potilaan kannalta huomattavan epämiellyttävä migreenin komplikaatio. SM:n hoidossa kolme tärkeintä asiaa ovat aikajärjestyksessä sekundaaristen henkeä uhkaavien syiden sulkeminen pois, nopeasti aloitettu tehokas akuuttihoito ja kotiutumisen jatkohoito-ohjeet. Etenkin viimeksi mainitut ovat tärkeitä pitkäaikaisennusteen kannalta. Estolääkitystarpeen arviointi, päänsärky- ja lääkepäiväkirjanpito sekä ohjeet siitä, miten toimia seuraavan pitkittäneen kohtauksen yhteydessä, kuuluvat SM:n sekundaaripreventioon. Kaikki tämä ei onnistu päivystysvastaanotolla vaan vasta myöhemmin kiireettömässä vaiheessa päänsärkyongelman takia varatulla ajanvarausvastaanotolla. Se voidaan toteuttaa tapauskohtaisesti erikoissairaanhoidossa, terveyskeskuksessa, työterveyshuollossa tai yksityissektorilla. Potilasta vastaisuudessa hoitava lääkäri hyötyy kuitenkin päivystysalueen havainnoista, kliinistä tilaa koskevista merkinnöistä, tutkimustuloksista ja lääkevas-tetiedoista. Vaikean migreenin hoidossa korostuukin yhteistoiminta ja koordinaatio päivystyksen ja ajanvarausvastaanoton välillä. ■

VILLE ARTTO, LT

MIKKO KALLELA, dosentti

HYKS, neurologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Ville Artto: Luentopalkkio (Pfizer, MSD, Menarini)

Mikko Kallela: Asiantuntijapalkkio (Allerganin advisory boardin jäsenyys, Leiras, Orion), luontopalkkio (AGA, Allergan, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Janssen-Cilag, Leiras, MSD, Meda, Menarini, Orion, Pfizer), osakeomistus (Helsingin Päänsärkykeskus Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, TEVA)

KIRJALLISUUTTA

- Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, ym. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443–54.
- Burstein RLD, Jakubowski M, Woolf CL. Peripheral and central sensitization related to headaches. Kirjassa: *The Headaches. Kolmas painos*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006, s. 121–9.
- Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol* 2009;65:491–8.
- Colman I, Friedman BW, Brown MD, ym. Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *BMJ* 2008;336:1359–61.
- Couch JR Jr, Diamond S. Status migrainosus: causative and therapeutic aspects. *Headache* 1983;23:94–101.
- Farooq MU, Majid A, Pysh JJ, Kassab MY. Role of intravenous levetiracetam in status migrainosus. *J Headache Pain* 2007;8:143–4.
- Frazee LA, Foraker KC. Use of intravenous valproic acid for acute migraine. *Ann Pharmacother* 2008;42:403–7.
- Honkaniemi J, Liimatainen S, Rainesalo S, Sulavuori S. Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2006;46:781–7.
- Migreeni. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2002 [päivitetty 18.9.2008]. www.kaypahoito.fi
- Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. *Headache* 2000;40:755–7.
- Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. *Neurology* 1986;36:995–7.
- Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2003;43:729–33.
- Tobin JA, Flitman SS. Occipital nerve blocks: effect of symptomatic medication: overuse and headache type on failure rate. *Headache* 2009;49:1479–85.

Summary

Treatment of prolonged migraine attack (status migrainosus)

If a migraine attack takes more than 72 hours it is called status migrainosus (SM). The most important contributing factor in SM is prolonged excessive use of anti-migraine drugs. Before starting any treatments for SM, severe causes underlying the prolonged pain should be excluded. The cornerstones of pharmacological therapy for SM are parenterally administered anti-inflammatory drugs and triptans as well as valproate and dopamine antagonists. With regard to long-term prognosis, the recognition and treatment of medication overuse headache is essential.