



---

**MIGREENI ESMANE  
DIAGNOSTIKA JA  
FARMAKOTERAAPIA  
TÄISKASVANUTEL**

**Eesti ravijuhend**

---

**RJ-E/61.1-2022**

## Ravijuhendi tööühma liikmed

Mark Braschinsky (juht)	Vanemarst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; neuroloogia lektor, Tartu Ülikool; Eesti Peavalu Selts
Kristi Tamela	Peavaluõde, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Peavalu Selts
Anneli Virks	Perearst, Jürgenson Perekliinik OÜ; Eesti Perekliinikute Selts
Signe Alliksoo	Perearst, Dr.Signe Alliksoo Perekliinik OÜ; Eesti Perekliinikute Selts
Tiina Riistan	Pereõde, OÜ Ahtme perekliinik; Eesti Õdede Liit
Triinu Niitberg-Pikksööt	Kliiniline psühholoog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja OÜ Katriito
Marta Danilov	Ravimite ja meditsiiniseadmete osakonna peaspetsialist, Eesti Haigekassa
Tiina Klooster	Patsientide esindaja, Eesti Migreeni ja Peavalu Patsientide Ühing

## Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Katrin Põld (juht)	Neuroloogia vanemarst, SA Ida-Viru Keskhaigla ja Confido Meditsiinikeskus; Eesti Peavalu Selts
Kairit Linnaste	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Liis Rooväli	Tervishoiukorralduse nooremlektor, Tartu Ülikool; perearst, AS Medicum Tervishoiuteenus
Helena Lepassar	Peremeditsiini arst-resident, Tartu Ülikool
Jana Lass	Kliiniline proviisor, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; kliinilise farmaatsia lektor, Tartu Ülikool

## Ravijuhendi metoodiline tugi

Urmeli Katus	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Kaja-Triin Laisaar	Ravijuhendite metoodikakonsultant, epidemioloogia teadur ning peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi juhataja, Tartu Ülikool

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondandmed, tõenduse ja soovitude kokkuvõtte tabelid ning koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi on kinnitanud Ravijuhendite Nõukoda (2022).

**Soovituslik viitamine:** Migreeni esmane diagnostika ja farmakoteraapia täiskasvanutel. Ravijuhend. RJ-E/xx-2022. Eesti Haigekassa. 2022.

**Otsingusõnad:** migreen, migreeni diagnoosimine, peavalupäevik, migreeni hooravi, migreeni profülaktiline ravi, MOH, ravijuhend

© Eesti Haigekassa 2022

[www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)

Lastekodu 48, Tallinn 10113

[info@haigekassa.ee](mailto:info@haigekassa.ee)

ISBN 978-9916-608-36-4

ISBN 978-9916-608-37-1 (pdf)

# Migreeni esmane diagnostika ja farmakoteraapia täiskasvanutel

**Eesti ravijuhend**

---



---





**RJ-E/61.1-2022**

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule ([www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee)).


### Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balshem 2011)<sup>1</sup>

Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erineda.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

### Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)<sup>2</sup>

<p><b>Tugev soovitus teha</b></p> 	<p>Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.</p>
<p><b>Soovitus pigem teha</b></p> 	<p>Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus;</li> <li>- teadusliku tõenduse kvaliteet;</li> <li>- patsientide eelistuste varieeruvuse määr;</li> <li>- ressursikulu.</li> </ul>
<p><b>Soovitus pigem mitte teha</b></p> 	<p>Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse sekkumise kasuks.</p>
<p><b>Tugev soovitus mitte teha</b></p> 	<p>Nõrga soovitusel puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest, ning arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.</p> <p>Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.</p>

### Hea tava suunised

	<p>Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.</p>
---	--

<sup>1</sup> Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011; 64 (4): 401–6.

<sup>2</sup> Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26. 2008; 336 (7650): 924–6.

# Sisukord

Sisukord	5
Lühendid	8
Mõisted	7
Sissejuhatus	10
Ravijuhendi koostamise vajadus	10
Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm	11
Migreeni diagnoosimine	12
Aurata migreen	13
Auraga migreen	14
Krooniline migreen	15
Ravijuhendi koostamine	16
Ravijuhendi koostamine	16
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	17
Ravijuhendi soovitude loetelu	19
Ravijuhendi soovitusel koos tõenduse ja arutelu lühikokkuvõttega	24
Peavaluspetsiifilised diagnostilised küsimustikud	24
Peavalupäevik	25
Peavalupäevik ravi jälgimiseks	25
Peavalupäeviku tüübid	27
Peavaluspetsiifilised haiguskoormuse hindamise küsimustikud	27
Ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu (MOH)	29
Migreenihoo ravi	30
Migreenihoo farmakoloogiline ravi episoodilise migreeniga patsiendil	30
Migreenihoo farmakoloogiline ravi kroonilise migreeniga patsiendil	31
Ravimirühma valik	32

Migreenihoo ravi mitme ravimiga	34
Migreenihooga kaasneva iivelduse ja/või oksendamise käsitus	35
Migreeni profülaktika	36
Migreeni profülaktilise ravi alustamise näidustus	36
Profülaktilise preparaadi valik	37
Patsiendi suunamine eriarstiabisse või erialaspetsialisti vastuvõtule	42
Allikaloend	44
Lisa 1. Migreeni hooravimid, nende manustamine ja kõrvaltoimete profiil	53
Lisa 2. Migreeni profülaktikas kasutatavad ravimid ja nende manustamine	57
Lisa 3. Migreeni profülaktilise ravi algoritm	60

## Lühendid

<b>ARB</b>	Angiotensiin-II-retseptori blokaator, ingl <i>angiotensin II receptor blocker</i>
<b>CI</b>	Usaldusvahemik, ingl <i>confidence interval</i>
<b>KKB</b>	Kaltsiumikanalite antagonist, ingl <i>calcium channel blocker</i>
<b>MOH</b>	Peavalu ravimite liigtarvitamisest (ravimitekkene peavalu, RHK-10 G44.4), ingl <i>medication overuse headache</i>
<b>MSPVR</b>	Mittesteroidne põletikuvastane ravim, ingl <i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
<b>NPV</b>	Negatiivne ennustav väärtus, ingl <i>negative predictive value</i>
<b>OR</b>	Šansside suhe, ingl <i>odds ratio</i>
<b>PICO-meetod</b>	Patsient/sihtrühm-sekkumine-võrdlus-tulemus-näitaja, ingl <i>patient/population-intervention-comparison-outcome</i>
<b>PPV</b>	Positiivne ennustav väärtus, ingl <i>positive predictive value</i>
<b>RCT</b>	Juhuslikustatud kontrolliga uuring, ingl <i>randomized controlled trial</i>
<b>RR</b>	Riskide suhe, ingl <i>relative risk</i>
<b>SNRI</b>	Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor, ingl <i>serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor</i>
<b>SoKo/ SoKo-tabel</b>	Soovituse kokkuvõtte(tabel), ingl <i>evidence to decision table</i>
<b>TõKo/ TõKo-tabel</b>	Tõenduse kokkuvõtte(tabel), ingl <i>summary of findings table</i>

## Mõisted

<b>Angiotensiin-II-retseptori blokaator (ARB)</b>	Angiotensiin-II-retseptorit blokeeriv antihüpertensiivne ravim. Teatud ARB-idel on migreeni ennetav toime.
<b>Antiemeetikum</b>	Iiveldus- ja oksendamistvastase toimega aine
<b>Antikonvulsant</b>	Aju mediaatorüsteemidesse toimiv epileptiliste hoogude vastane ravim. Teatud antikonvulsantidel on migreeni ennetav toime.
<b>Auraga migreen</b>	Auraga migreen on paroksüsmaalne neuroloogiline häire, mis avaldub 4–72 tundi kestvate episoodidena. Auraga migreeni iseloomustavad alla ühe tunni kestvad, korduvad ja täielikult mööduvad ühepoolsed visuaalsed, sensoorsed või teised neuroloogilised sümptomid, mis arenevad järk-järgult, minutite jooksul. Aurale järgneb enamasti peavalu ja teised migreenile iseloomulikud sümptomid (vt aurata migreen).
<b>Aurata migreen</b>	Aurata migreen on paroksüsmaalne neuroloogiline häire, mis avaldub 4–72 tundi kestvate episoodidena. Migreenihoogu iseloomustab ühepoolne peavalu lokalisatsioon, valu pulseeriv iseloom ja möödukas kuni tugev intensiivsus, füüsilise koormuse talumatus, iiveldus ja/ või oksendamine ning fotofobia (valgustundlikkus) ja fonofobia (helitundlikkus).
<b>CGRP-vastane monoklonaalne antikeha</b>	Kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi (ingl <i>calcitonin gene-related peptide</i> ehk CGRP) või selle retseptori antagonist. Migreeni ennetavad ravimid.
<b>Ditaan</b>	Serotoniini 5-HT <sub>1F</sub> -retseptori alamliigi agonist, migreeni suukaudne hooravim
<b>Episoodiline migreen</b>	Migreen, mille puhul esineb peavalupäevi vähem kui 15 päeval kuus. Saab eraldi jaotada madala sagedusega (1–9 päeval kuus) ja kõrge sagedusega (10–14 päeva kuus) episoodiliseks migreeniks.
<b>Gepant</b>	Väikesemolekulaarne kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi (CGRP) retseptori antagonist, migreeni suukaudne ravim
<b>Intramuskulaarne</b>	Lihasesisene
<b>Intranasaalne</b>	Ninakaudne
<b>Kaltsiumikanali antagonist (KKB)</b>	Antihüpertensiivne ravim, mis blokeerib kaltsiumioonide sisenemise müokardi ja arterite lihasrakkudesse. Teatud KKB-del on migreeni ennetav toime.



<b>Krooniline migreen</b>	Episoodilisest migreenist või primaarselt kroonilisena tekkiv migreen. Peavalu esineb vähemalt kolme kuu vältel 15 või enamal päeval kuus, millest kaheksal päeval vastab peavalu migreenosse peavalu kriteeriumidele.
<b>Mittekardio-selektiivne beetablokaator</b>	Beeta-1- ja beeta-2-adrenoretseptori suhtes võrdset affinsust omav beetablokaator. Teatud mittekardioselektiivsetel beetablokaatoritel on migreeni ennetav toime.
<b>Mittesteroidne põletikuvastane ravim (MSPVR)</b>	Laialdaselt kasutatav valuvaigistavate, palavikku alandavate ja põletikuvastaste ainete rühm, mille hulka kuuluvad salitsüülhappe derivaadid, äädikhappe derivaadid, oksikaamid, propioonhappe derivaadid, N-arüültrananiilhappe derivaadid, selektiivsed tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid jt
<b>Monoteraapia</b>	Ravi ühe ravimiga
<b>Botulismitoksiin A</b>	<i>Clostridium botulinum</i> 'i toodetav neurotoksiin. Rekombinantset botulismitoksiini A kasutatakse kroonilise migreeni ennetuses.
<b>Paratsetamool</b>	Valu- ja palavikuvastane ravim, mis inhibeerib prostaglandiinide sünteesi
<b>Peavalu ravimite liigtarvitamisest (ravimitekkene peavalu, RHK-10 G44.4)</b>	Kroonilise iseloomuga sekundaarne peavalusündroom, mis areneb enamasti migreeni või pingetüüpi peavalu taustal analgeetiliste jt ravimite liigtarvitamise foonil. Ravimitekkese peavalu (ingl <i>medication overuse headache</i> , MOH) korral esineb peavalu vähemalt 15 või enamal päeval kuus ning patsient tarvitab vähemalt 10–15 päeval kuus (olenevalt ravimiklassist) peavalu hooravimeid.
<b>Polüteraapia</b>	Ravi mitme ravimiga
<b>Serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (SNRI)</b>	Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret presünaptilisse membraani pärssiv ja nende kontsentratsiooni sünapspilvus suurendav antidepressiivse toimega ravim
<b>Subkutaanne</b>	Nahaalune
<b>Triptaan</b>	Serotoniini 5-HT <sub>1B/1D</sub> -retseptori alamliigi agonist, mida kasutatakse migreeni hooravis
<b>Tritsüklliline antidepressant</b>	Tritsükllilise molekulaarse struktuuriga ravim, mis moduleerib mitme neuromediaatori taset närvisüsteemis ja millel on annusest sõltuvalt eri toime, sh migreeni ennetav toime

## Sissejuhatus

Primaarsed ehk esmased peavalud on sage neuroloogiliste haiguste rühm. Primaarsete peavalude põhjus ei ole ükski muu haigus või tervisehäire (1). Primaarsetel peavaludel on erinevad, kuigi mitte lõpuni teadaolevad patofüsioloogilised mehhanismid. Primaarsete peavalude esinemine üldrahvastikus ja sellega kaasnev haiguskoormus on suur (2).

Primaarsete peavalude hulka kuuluvad (3):

- migreen;
- pingetüüpi peavalu;
- trigeminaalsed autonoomsed peavalud;
- muud primaarsed peavalud.

Eestis 2016. aasta jaanuarist kuni 2017. aasta maini Tartu linnas ja Tartu maakonnas 20–64-aastaste täiskasvanute seas tehtud uuringus leiti, et esmaste peavalude aastane levimus Eestis on järgmine: kõik peavalud 41,0%, migreen 17,7%, pingetüüpi peavalu 18,0%, trigeminaalautonoomsed tsefalalgiaid 0,4%, muud primaarsed peavalud 2,5% ja krooniline igapäevane peavalu 2,7% (4). Eesti Haigekassa raviarvete analüüsi kohaselt oli 2021. aastal 12 907 inimest, kelle raviarvel oli märgitud põhi- või kaasuva diagnoosina migreen (RHK-10 kood G43). Patsiente, kelle raviarvel oli märgitud põhi- või kaasuva diagnoosina migreen või väljastatud vähemalt üks retsept ükskõik millisele triptaanile (frovatriptaan, risatriptaan, sumatriptaan, zolmitriptaan) oli 15 859.

Migreen on paroksüsmaalne krooniline haigus, mis avaldub migreenihoogudena (5). Migreeni kaks peamist vormi ehk fenotüüpi on auraga ja aurata migreen (3).

Migreen jaotatakse sageduse järgi omakorda episoodiliseks ja krooniliseks migreeniks (3).

## Ravijuhendi koostamise vajadus

Migreen on äärmiselt suure haiguskoormusega neuroloogiline seisund, seda eriti tööalises rahvastikus. Vaatamata laiale levimusele, tüüpilisele kliinilisele pildile ja haiguskulule jääb migreen sageli korrektselt diagnoosimata, nii patsiendi- kui ka tervishoiusüsteemipoolsetel põhjustel. Ühiskonnas ja sageli

ka tervishoiusüsteemis valitseva migreeni tõsidust alahindava hoiaku tõttu ei pöörata migreeniga patsientide sümptomitele piisavalt tähelepanu. Korrektselt diagnoosimata migreen põhjustab patsientidele lisaks valele ravikäsitlusele sageli ebavajalikke uuringuid ja suunamisi. Tervishoiusüsteemipoolsete takistuste tõttu pöördub suur osakaal migreeniga patsiente eneseravi suunas. Hilinenud ja/ või vale ravi süvendab oluliselt patsientide migreenist tingitud puuet ja üldist haiguskoormust, põhjustades seega olulist lisakulu nii patsientidele kui ka ühiskonnale tervikuna.

Eestis pole migreeni tõendus põhiseid ravijuhendeid seni avaldatud. Eesti migreeni ravijuhendi eesmärk on koondada peavalupatsiente käsitlevaile, valdavalt esmatasandi arstidele jm spetsialistidele olulist tõendus põhist teavet kättesaadavaks ja praktikas hõlpsalt kasutatavaks dokumendiks. Migreeni korrektse käsitluse huvides on juhendis pööratud tähelepanu nii diagnostika, jälgimise kui ka esmatasandil kättesaadavate ravivõimaluste kirjeldamisele. Soovituste koostamisel on arvesse võetud ravimite mõistliku kasutamise põhimõtteid ja ravimite kättesaadavuse aspekte. Teadvustades migreeni sotsiaalmajanduslikku mõju, adresseerib juhend ka migreenipatsientide elukvaliteedi hindamise vajalikkust ning tervishoiukorralduslikke küsimusi, mh patsiendi peavaluspetsialistile suunamist.

## **Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm**

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks perearstidele ja -õdedele ning ambulatoorses neuroloogias töötavatele tervishoiutöötajatele, valuravi-spetsialistidele, psühhiaatriatele, apteekritele.

Ravijuhend hõlmab migreenikahtluse või -diagnoosiga täiskasvanuid (vanuses  $\geq$  18 eluaastat) esmatasandil jm ambulatoorses (eri)arstiabis, samuti apteegis.

Ravijuhend käsitleb järgmisi teemasid:

- migreeni diagnoosimise kriteeriumid;
- migreeni raviefekti jälgimine (päevik);
- migreeni hooravi farmakoteraapia;
- migreeni profülaktiline farmakoteraapia;
- patsiendi suunamine peavaluspetsialistile.

Ravijuhend ei käsitle järgmiseid teemasid:

- migreeni mittefarmakoloogiline ravi;
- migreen lastel ja noortel;
- migreen raseduse ajal;
- migreen eakatel;
- migreeni erivormid;
- pingetüüpi peavalu;
- trigeminaalautonoomsed tsefalalgiaid;
- muud primaarsed peavalud;
- sekundaarsed peavalud (sh MOH);
- migreeni käsitlus kiirabi- ja EMO-olukorras;
- migreeni tüsistused;
- migreeni statsionaarne ravi;
- alternatiivsed ja täiendavad ravivõtted.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõendus põhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Ravijuhend ei asenda tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid konkreetsest patsiendist lähtudes. Kõik soovitusel ei pruugi kõigile patsientidele sobida.

## **Migreeni diagnoosimine**

Eestis ravijuhendi valmimise ajal kehtivas rahvusvahelises haiguste klassifikatsiooni 10. versioonis (RHK-10) on migreeni diagnoosikoodid jaotise G43 all. Nüüdisaegne arusaam migreeni jaotusest ja selle detailsed diagnoosikriteeriumid on paremini esitatud peavalude rahvusvahelises klassifikatsioonis International Classification of Headache Disorders (ICHD)-3 (3). Rahvusvahelises haiguste klassifikatsiooni 11. versioonis (RHK-11) on migreeni klassifikatsiooni oluliselt nüüdisajastatud.

Migreeni diagnoosimine põhineb kliinilise intervjuu raames võetaval detailsel anamneesil (peavalude sagedus, intensiivsus, lokaliseerimine, iseloom, kaasuvad sümptomid, peavalusid provotseerivad ja leevendavad tegurid) ja neuroloogilisel läbivaatusel ning peavalu sekundaarsete põhjuste välistamisel. Migreenikahtlust võivad lisaks diagnoosikriteeriumitele toetada ka naissugu, peavalude seos menstruaaltsükliga, positiivne perekonnaanamnees migreenile ja triptaanide peavalusid leevendav toime.

Teiste neuroloogiliste haiguste ja peavalusündroomide esinemine ei välista migreeni. Migreen esineb sagedase komorbiidsusena näiteks epilepsia, rahutute jalgade sündroomi, unehäire, depressiooni ja ärevushäire korral. Tüüpilise kliinilise pildi ja ohumärkide (näiteks tugev äkkpeavalu; esmakordne elu halvim peavalu; mis tahes uus peavalu ühele järgmistest kriteeriumidest vastaval patsiendil: vanus > 50 aastat, anamneesis uimastite tarvitamine, immuunpuudulikkus või pahaloomuline kasvaja; kiiresti progresseeruv peavalu (päevade/nädalatega); kehaasendiga muutuv peavalu; peavaludega samal ajal tekkinud neuroloogiline defitsiit; peavaluga samal ajal tekkinud palavik; atüüpiline aura, mis tekib eriti peale östrogeene sisaldava preparaadi tarvitamist) puudumisel ei ole migreeni diagnoosimiseks aju pildidiagnostika vajalik. Migreeni alavormide (episoodiline või krooniline) diagnoosimine eeldab patsiendilt peavalupäeviku pidamist.

### **Aurata migreen**

**Aurata migreen** on migreeni sagedasim vorm. Aurata migreen on paroksüsmaalne neuroloogiline häire, mis avaldub 4–72 tundi kestvate episoodidena. Aurata migreenile on iseloomulik peavalu ühepoolne lokaliseerimine, valu pulseeriv iseloom ja mõõdukas kuni tugev intensiivsus, füüsilise koormuse talumatus, iiveldus ja/või oksendamine ning fotofobia (valgustundlikkus) ja fonofobia (helitundlikkus) (3).

Diagnoosimise kriteeriumid (3):

- A. On esinenud vähemalt viis peavaluepisoodi, mis täidavad kriteeriumid B-st D-ni.  
Peavaluepisoodi kestus on 4–72 tundi (kui valu on ravimata või ravi on ebaõnnestunud).
- B. Peavalu iseloomustab vähemalt kaks järgnevast neljast tunnusest:
  - 1) ühepoolne lokaliseerimine;
  - 2) pulseeriv iseloom;
  - 3) valu mõõdukas kuni tugev intensiivsus;
  - 4) füüsilise koormuse taluvuse langus (või füüsilise aktiivsuse vältimine).
- C. Peavalu ajal esineb vähemalt üks järgnevatest:
  - 1) iiveldus ja/või oksendamine;
  - 2) valgus- ja helitundlikkus.
- D. Ei ole paremini seletatav mõne muu peavalude rahvusvahelise klassifikatsiooni peavaludiagnoosiga.

## Auraga migreen

**Auraga migreeni** esineb mõnevõrra harvem kui aurata migreeni. Auraga migreeniga patsientidel võib esineda ka aurata migreeniepisoode ja harva ka aurat ilma järgneva peavaluta. Auraga migreeni episoodi iseloomustavad alla ühe tunni kestvad, korduvad ja täielikult mööduvad ühepoolsed visuaalsed, sensoorsed või teised neuroloogilised sümptomid (aura), mis arenevad järkjärgult minutite jooksul. Aurale järgneb enamasti peavalu ja teised migreenile iseloomulikud sümptomid, vt aurata migreen (3).

Diagnoosimise kriteeriumid (3):

- A. On esinenud vähemalt kaks episoodi, mis täidavad kriteeriumid B ja C.
- B. Esineb vähemalt üks või mitu järgnevat, täielikult mööduvat aurasümptomit:
  - 1) visuaalsed;
  - 2) sensoorsed;
  - 3) kõne ja/või keelelised;
  - 4) motoorsed;
  - 5) ajutüvepoolsed;
  - 6) retinaalsed.
- C. Esineb vähemalt kolm järgnevast kuuest tunnusest:
  - 1) vähemalt üks aurasümptom areneb järk-järgult  $\geq 5$  minuti jooksul;
  - 2) kaks või enam aurasümptomit esinevad järjest;
  - 3) iga individuaalne aurasümptom kestab 5–60 minutit;
  - 4) vähemalt üks aurasümptomitest on „positiivne“ (nt skotoomid);
  - 5) vähemalt üks aurasümptom on ühepoolne;
  - 6) auraga kaasneb või sellele järgneb 60 minuti jooksul peavalu.
- D. Ei ole paremini seletatav mõne muu peavalude rahvusvahelise klassifikatsiooni peavaludiagnoosiga.

## Auraga migreeni alavormid

**Auraga migreeni alavormid** – tüüpiline auraga migreen (sh tüüpiline migreeniaura koos peavaluga ja tüüpiline migreeniaura ilma peavaluta), ajutüve auraga migreen, hemipleegiline migreen, retinaalmigreen – väärivad mainimist, kuid selles ravijuhendis neid eraldi ei käsitleta. Komplitseeritud juhtumite puhul on näidustatud neuroloogi (e-)konsultatsioon.

## Krooniline migreen

Krooniline migreen on sündroom, mis areneb episoodilisest migreenist, või harvem, on alguses kroonilise kuluga. Migreenihoo kliinilised tunnused episoodilise ja kroonilise migreeni puhul tavaliselt ei erine, kuigi kroonilise migreeni korral võib peavalude iseloom olla erinev. Eristamine toimub hoogude sageduse alusel (6). Kroonilist migreeni diagnoositakse juhul, kui peavalu esineb vähemalt kolme kuu vältel 15 või enamal päeval kuus, millest kaheksal päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele (3). Kroonilisest migreenist, nagu ka teistest peavalusündroomidest, võib ravimite liigtarvitamise foonil areneda paralleelselt peavalu ravimite liigtarvitamisest (ravimitekkene peavalu, MOH). Sageli esinevad migreenipatsientidel need kaks seisundit samal ajal.

Diagnoosimise kriteeriumid (3):

- A. Peavalu (migreeni tüüpi või pingetüüpi) esineb rohkem kui kolme kuu vältel  $\geq 15$  päeval ja vastab kriteeriumitele B ja C.
- B. Peavalu esineb patsiendil, kellel on esinenud vähemalt viis peavaluepisoodi, mis täidavad 1) 3.3.1 Aurata migreeni kriteeriumid B-st D-ni ja/või 3.3.2 Auraga migreeni kriteeriumid B ja C.
- C. Peavalu esineb  $\geq 8$  päeval kuus rohkem kui kolm kuud, vastab ühele järgmisest:
  - 1) 3.3.1 Aurata migreeni kriteeriumid B-st D-ni;
  - 2) 3.3.2 Auraga migreeni kriteeriumid B ja C.
  - 3) peavalude tekkimisel oli patsiendi arvates tegu migreeniga ja peavalud allusid ravile triptaani või tungaltera alkaloidi derivaadiga.
- D. Ei ole paremini seletatav mõne muu peavalude rahvusvahelise klassifikatsiooni peavaludiagnoosiga.

# Ravijuhendi koostamine

## Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi koostamise algatas 2020. aasta sügisel Eesti Migreeni ja Peavalu Patsientide Ühing. Teema võeti 2021. aasta tööplaani ja moodustati ravijuhendi töörühm ning sekretariaat (koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Töörühma kaasati asjakohaste kutsealade esindajad, Eesti Haigekassa esindaja ja patsientide esindaja. Eesti Haigekassa ravijuhendite nõukoda (RJNK) kinnitas töörühma liikmete koosseisu 30. märtsil 2021.

Käsitlusala lõpliku versiooni kinnitas RJNK 8. juunil 2021. Käsitlusala sisaldas 14 PICO-formaadis kliinilist küsimust ja kolme tervishoiukorralduslikku küsimust (esitatud ravijuhendi käsitlusalas). Töö käigus otsustas töörühm käsitluslasse lisada veel ühe kliinilise küsimuse. Ravijuhendi käsitlusala, täisversioon, tõenduse kokkuvõtte tabelid (TõKo), soovitude kokkuvõtte tabelid (SoKo), rakenduskava, koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõtte ja koosolekute protokollid on kättesaadavad veebiaadressil [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2021) (7) põhimõtetest. Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks, tervishoiukorralduslikele küsimustele vastamiseks ja juhendi muude materjalide (algoritmid, tabelid ja juhendi rakenduskava) arutamiseks pidas töörühm kokku seitse täiskoosolekut ja kuus lühikoosolekut. Peale selle toimusid koosolekute vahel töörühma liikmetega veebiarutelud. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ja veenduti otsustajate kallutatamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed.

Soovitude koostamisel arvestati peale teadusliku tõendusmaterjali tugevuse ka sekkumise kasu tervisele (sh potentsiaalse kasu ja kahju vahekorda) ning inimeste eelistusi ja väärtushinnanguid. Samuti võeti arvesse soovitusega kaasnedes võivad inimeste ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse rakendamiseks Eestis. Enne ravijuhendi lõplikku kinnitamist retsenseerisid ravijuhendit välised eksperdid ja ravijuhend läbis avaliku tagasisideringi. Pärast kinnitamist uuendatakse ravijuhendit asjakohase teabe lisandumisel või viie aasta pärast.



Koos ravijuhendiga koostatakse patsiendimaterjal, mis käsitleb migreeni diagnoosimist ja farmakoloogilist ravi täiskasvanutel.

## **Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine**

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2020) (7) juhiste järgi. Esmalt otsiti migreeni käsitlevaid tõendus põhiseid ravijuhendeid. Leitud ravijuhendite kvaliteeti hinnati struktureeritud instrumendiga AGREE II. Igat ravijuhendit hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget.

Koostatava ravijuhendi (RJ) „Migreeni esmane diagnostika ja farmakoteraapia täiskasvanutel“ jaoks kaardistati ja hinnati instrumendiga AGREE II 12 Euroopa või rahvusvaheliseerialaorganisatsiooni koostatud ravijuhendit, et leida töörühma püstitatud kliiniliste küsimustega haakuvad soovitusel ja nende aluseks olev teaduslik tõendusmaterjal.








Kaardistatud ja hinnatud ravijuhenditest viis kaasati Eesti ravijuhendi töösse:









1. National Institute for Health and Care Excellence (uuendatud 2021). „Headaches in over 12s: diagnosis and management“.
2. European Headache Federation (2019). „European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention“.
3. Bendtsen *et al.* (2018). „Guideline on the use of onabotulinumtoxin A in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation“.
4. Simpson *et al.* (2016). „Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology“.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2018). „Pharmacological management of migraine“.







Töösse kaasatud ravijuhendites vaadati läbi koostatava juhendi käsitlusala haakuvad soovitusel, nende aluseks olnud teaduslik tõendusmaterjal ning muud soovitusel suunda ja tugevust mõjutanud tegurid.







Tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks tehti lisaks süstemaatilised otsingud andmebaasis PubMed (vt otsinguprotokollid). Kaasati süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ja üksikuuringuid, eelistades jälgimisuuringutele juhuslikustatud kontrolliga katseid (RCT). Ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud. Sekretariaat koostas iga kliinilise küsimuse kohta TõKo tabeli ja SoKo tabeli. TõKo tabelis esitati asjakohaste teadusuuringute tulemuste kokkuvõtte ja tõendatuse astme hinnang. SoKo tabelis esitati tõendusmaterjali lühikokkuvõtte ning huvipakkuva tegevuse/sekkumise soovitud ja soovimatu mõju, patsientide eelistused ja väärtushinnangud, tegevuse/sekkumise vastuvõetavus ja teostatavus, ressursivajadus, kulutõhusus ning mõju tervisevõimaluste võrdsusele. Kõik tabelid on kättesaadavad ravijuhendite veebilehel [www.ravijuhend.ee](http://www.ravijuhend.ee).



## Ravijuhendi soovitude loetelu

<b>Peavaluspetsiifilised diagnostilised küsimustikud</b>		
1		Migreenikahtlusega patsiendil, kaaluge migreeni diagnoosimiseks diagnostilise küsimustiku kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
<b>Peavalupäevik</b>		
2		Migreenidiagnoosiga patsiendil soovitage ravi jälgimiseks pidada peavalupäevikut. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
3		Migreenidiagnoosiga patsiendil eelistage päeviku pidamisel ravi jälgimiseks digitaalset peavalupäevikut. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>Peavaluspetsiifilised haiguskoormuse hindamise küsimustikud</b>		
4		Migreenidiagnoosiga patsiendi migreeni haiguskoormuse hindamiseks kaaluge peavalupäevikule lisaks peavaluspetsiifilise küsimustiku kasutamist. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
5		Migreenidiagnoosiga patsiendil eelistage migreeni haiguskoormuse hindamise küsimustikest küsimustikku HIT-6. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
<b>Ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu</b>		
6		Migreenidiagnoosiga patsiendil kaaluge nõustamist, et MOH-i ennetada. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
7		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kes tarvitab hooravimeid, jälgige hooravimite maksimaalset soovituslikku päevade arvu (paratsetamool ja MSPVR-id kuni 15 päeva kuus, muud kuni 10 päeva kuus). <i>Praktiline soovitus</i>

<b>Migreenihoo ravi</b>		
<b>8</b>		Episoodilise migreeni diagnoosiga patsiendil kasutage migreenihoo ravis farmakoteraapiat. <i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>9</b>		Kroonilise migreeni diagnoosiga patsiendil kasutage migreenihoo ravis farmakoteraapiat. <i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
<b>10</b>		Migreenidiagnoosiga patsiendil eelistage hooravis triptaani monoterapiat. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>11</b>		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel migreenihoo ravi suukaudse triptaaniga ebaõnnestub, kaaluge ninasisest või nahaalust manustamisviisi. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
<b>12</b>		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellele ravi triptaaniga ebaõnnestub, kaaluge hooravis MSPVR-i või paratsetamooli monoterapiat. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
<b>13</b>		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel ei ole migreenihoo ravi monoterapiat piisavat efekti andnud, kasutage polüteraapiat. <i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
<b>14</b>		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel ei ole migreenihoo ravi monoterapiat piisavat efekti andnud, kasutage polüteraapiat sumatriptaani ja naprokseeni või frovatriptaani ja deksketoprofeeni kombinatsiooni. <i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
<b>15</b>		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel ei ole migreenihoo ravi monoterapiat piisavat efekti andnud ja MSPVR on vastunäidustatud, kaaluge polüteraapias risatriptaani ja paratsetamooli või zolmitriptaani ja paratsetamooli kombinatsiooni.. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

16		<p>Migreenidiagnoosiga patsiendil kasutage migreenipuhuse iivelduse ja/või oksendamise korral antiemeetikumi.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
<b>Migreenihoo ennetav ehk profülaktiline ravi</b>		
17		<p>Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel esineb sage episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem), väga sage episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus 10–14), krooniline migreen ja/või migreeni haiguskoormuse küsimustiku põhjal mõjutab haigus oluliselt elukvaliteeti (HIT-6 skoor 56 ja rohkem), kasutage migreeni ennetavat farmakoloogilist ravi.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
18		<p>Migreenidiagnoosiga fertiilses eas naissoost patsienti, kellele on näidustatud profülaktiline ravi, nõustage rasestumisvastase meetodi ja raseduse planeerimise teemal (vajaduse korral eelnev ravi korrigeerimine).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
19		<p>Migreenidiagnoosiga patsiendil, lähtuge farmakoloogilise ravi valimisel patsiendi individuaalsetest teguritest, sealhulgas kaasuvatest haigustest, ravimite koos- ja kõrvaltoimete profiilist, majanduslikest võimalustest ja patsiendi eelistustest.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
20		<p>Episoodilise migreeni diagnoosiga patsiendil kelle peavalupäevade arv kuus on neli või rohkem, kasutage profülaktiliseks raviks esmavalikuna topiramaati, amitriptüliini või propranoololi.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
21		<p>Episoodilise migreeni diagnoosiga patsiendil, kelle peavalupäevade arv on kuus neli või rohkem ja kelle ravi topiramaadi, amitriptüliini või propranoololiga ebaõnnestub, kaaluge ravi atenoololi, metoprolooli või nortriptüliiniga.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

22		<p>Episoodilise migreeniga patsiendil, kelle peavalupäevade arv kuus on neli või rohkem ja kelle ravi esmavalikupreparaatidega ebaõnnestub, kaaluge profülaktilises ravis teise valikuna SNRI-sid (duloksetiin, venlafaksiin), ARB-i (kandesartaan), kaltsiumikanalite antagonistid (flunarisiin) või CGRP-vastaseid monoklonaalseid antikehi (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab).</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
23		<p>Kroonilise migreeni diagnoosiga patsiendil eelistage profülaktilises ravis esmavalikuna topiramaati, amitriptüliini või propranolooli.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
24		<p>Kroonilise migreeni diagnoosiga patsiendil, kelle ravi topiramaadi, amitriptüliini või propranolooliga ebaõnnestub, kaaluge ravi nortriptüliini või atenolooliga.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
25		<p>Kõigil kroonilise migreeni diagnoosiga patsientidel, kelle ravi esmavalikupreparaatidega ebaõnnestub, kaaluge profülaktilises ravis teise valikuna SNRI-sid (duloksetiin, venlafaksiin), teisi antikonvulsante (lamotrigiin, levetiracetam), botulismitoksiin A-d või CGRP-vastaseid monoklonaalseid antikehi (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab).</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
26		<p>Migreenidiagnoosiga patsient, kellel on sagedane episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem) ja senine ravi ei ole tõhus, suunake peavaluõe vastuvõtule.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
27		<p>Migreenidiagnoosiga patsient, kellel on väga sagedane episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus 10–14), krooniline migreen ja/ või migreeni haiguskoormuse küsimustiku põhjal mõjutab haigus oluliselt elukvaliteeti (HIT-6 skoor 56 ja rohkem) ja senine ravi ei ole tõhus, suunake neuroloogi vastuvõtule.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

28		<p>Migreenidiagnoosiga patsienti, kellel on sage migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem) ja senine farmakoloogiline ravi ei ole tõhus, kaaluge kliinilise psühholoogi vastuvõtule suunamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
29		<p>Migreeni diagnoosiga patsienti, kellel on sage migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem) ja senine farmakoloogiline ravi ei ole tõhus, kaaluge füsioterapeudi vastuvõtule suunamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>


## Ravijuhendi soovitused koos tõenduse lühikokkuvõttega

### Peavaluspetsiifilised diagnostilised küsimustikud

Vaatamata migreeni laialdasele levimusele on migreen aladiagnoositud (8). Migreenidiagnoos on kliiniline, sageli lähtudes rahvusvahelise peavalude klassifikatsiooni 3. versiooni (2018) kriteeriumitest (3). Anamneesi võtmise käigus kogutakse teavet vähemalt järgmise kohta (8):

- vanus, millal peavalud algasid;
- peavaluepisoodide sagedus ja kestus;
- valu iseloomustavad tunnused (lokalisatsioon, iseloom, raskusaste, ägestavad ja leevendavad tegurid);
- valuga kaasnevad sümptomid (valgus- ja helitundlikkus, iiveldus ja/või oksendamine);
- aura esinemine (ja sümptomid);
- varasem hoorravimite ja/või profülaktiliste ravimite kasutamine ning nende tõhusus.

Migreenikahtluse korral võib olla abi peavalupäevikust või peavaluspetsiifilisest diagnostilisest küsimustikust (8). Diagnostilise küsimustiku abil saab hinnata, kas peavalu kliiniline pilt vastab migreenile (8).

1		Migreenikahtlusega patsiendil, kaaluge migreeni diagnoosimiseks diagnostilise küsimustiku kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
---	---	--

Tõendus peavaluspetsiifiliste diagnostiliste küsimuste tundlikkuse ja spetsiifilisuse ning positiivse ja negatiivse prognoosiväärtuse kohta pärineb ühest süstemaatilisest ülevaatest ja metaanalüüsist (9) ning 17 üksikuuringust (10–26). Uuringud käsitlesid kokku kümnet diagnostilist küsimustikku: ID *migraine*, ID *chronic migraine*, struktureeritud migreeni intervjuu, *visual aura rating scale*, *peavaluküsimustik uuringust HUNT4*, *headache screening questionnaire*, *migraine screening questionnaire*, *stripe sensitivity level (0–4)* and *bothersome headache (yes/no)*, *vestibular migraine diagnosis questionnaire* ja PRILEVEL.



Küsimustike ID *migraine*, ID *chronic migraine*, PRILEVEL (ICHD-3 beetaversioon laiendatud kriteeriumitega), *migraine screening questionnaire* ja *vestibular migraine diagnosis questionnaire* tundlikkust jäi vahemikku 0,80–0,93 ja spetsiifilisust vahemikku 0,76–0,89, seejuures ei olnud ühelgi küsimustikul teise ees olulist eelist. Mitu diagnostilist küsimustikku (struktureeritud migreeni intervjuu, *visual aura rating scale*, *the headache screening questionnaire* läbilõikepunkti skoor  $\geq 6$ ) näitasid suurt tundlikkust (0,89–1,0), kuid vähest spetsiifilisust (0,46–0,58) või vastupidi (peavaluküsimustik uuringust HUNT4, *headache screening questionnaire* läbilõikepunkti skoor 8, *stripe sensitivity level and bothersome headache* testikombinatsioon) vähest tundlikkust (0,49–0,69) ja suurt spetsiifilisust (0,90–0,97).


Töörühm arvestas soovitusel sõnastamisel, et migreenidiagnoos põhineb struktureeritud kliinilisel intervjuul ja peavaluspetsiifilist diagnostilist küsimustikku tuleb pigem käsitleda täiendava abivahendi kui eraldiseisva instrumendina. Diagnostilisest küsimustikust võib enim kasu olla esmatasandil migreeni esmaseks sõelumiseks. Üldjuhul kasutatakse diagnostilist küsimustikku patsiendil ühel korral, kui just ei lisandu uusi sümptomeid, mis annavad olulist teavet lõpliku diagnoosi panemiseks ja/või täpsustamiseks.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 1 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

## Peavalupäevik

### Peavalupäevik ravi jälgimiseks

Peavaluspetsiifilisi biomarkereid ei ole ning seetõttu on migreenidiagnoos kliiniline, põhinedes struktureeritud kliinilisel intervjuul. Kliinilises praktikas on patsientidel sageli raskusi peavaluepisoodide sageduse ja kestuse ning valu iseloomustavate tunnuste meenutamisel. Oluline tööriist migreeni diagnoosimisel, peavalu iseloomustavate tunnuste kogumisel ning haiguse mõistmisel ja ravi jälgimisel on peavalupäevik (27), mida tuleks järjepidevalt kasutada.

2		<p>Migreenidiagnoosiga patsiendil soovitage ravi jälgimiseks pidada peavalupäevikut.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
---	---	---

Tõendus peavalupäeviku kasutamisest migreeni diagnoosimiseks (tundlikkus ja spetsiifilisus, PPV ja NPV) pärineb kolmest valideerimisuuringust (28–30). Auraga migreeni diagnoosimisel oli peavalupäeviku tundlikkus 72,73%, spetsiifilisus 72,0%, PPV 36,36% ja NPV 92,31%; aurata migreeni diagnoosimisel oli tundlikkus 94,34%, spetsiifilisus 50,0%, PPV 92,59%, NPV 57,14% (n = 61) (28). Phillipi jt (2007) uuringu tulemusel oli tundlikkus 84,85%, spetsiifilisus 75%, PPV 90,32% ja NPV 64% (n = 106) (29) ning Tassorelli jt (2008) järgi oli peavalupäeviku tundlikkus 92,19%, spetsiifilisus 58,33%, PPV 92,19% ja NPV 58,33% (n = 84) (30).

Tõendus peavalupäeviku kasutamisest migreeni jälgimiseks pärineb neljast jälgimisuuringust (31–34). Uuringute kohaselt oli peavalupäeviku täitmine lihtne, parandas arsti ja patsiendi suhtlust ning oli vastuvõetav nii patsiendile kui ka arstile.

Tõendus peavalupäeviku kasutamisest füüsilise võimekuse hindamiseks pärineb ühest (n = 569) jälgimisuuringust (35). Leiti, et päeviku täitmine annab järjepideva info ( $\alpha = 0,97$ ;  $\alpha = 0,93$ ) ning on stabiilse sümptomaatikaga patsientidel usaldusväärne (ingl *test-retest reliability*, ICCs = 0,74 ja 0,77).


Tõendus rahulolust päeviku täitmisel pärineb ühest (n = 12) jälgimisuuringust (36). 75% patsientidest arvas, et digitaalset päevikut oli lihtne täita, 75% patsientide hinnangul oli digitaalne päevik oluline peavalu esinemissageduse jälgimiseks. 83% patsientidest leidis, et digitaalsest päevikust saadav teave oli lihtsasti arusaadav, 92% kasutaksid digitaalset päevikut meeleldi uuesti, kuna see oli huvitav (75% uuritavatest), vähendas stressi ja halba meeleolu (75% uuritavatest).

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et tervishoiutöötaja jaoks ei nõua päeviku kasutuselevõtt ilmtingimata täiendkoolitust. Peavalupäeviku kasutamine suurendab potentsiaalselt vastuvõtu kvaliteeti ja vähendab ajakulu (tervishoiutöötaja saab juba keskenduda nõustamisele ja ravile).

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 2 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### Peavalupäeviku tüübid

Kliinilises praktikas on kasutusel nii paberkujul kui ka digitaalsed peavalupäevikud (27) ja peavalupäeviku valimisel lähtutakse patsiendi eelistustest. Digitaalseid peavalupäevikuid kasutatakse teadustöös ja ka kliinilises praktikas nii migreeni diagnoosimiseks kui ka ravi jälgimiseks (37).

3		Migreenidiagnoosiga patsiendil eelistage päeviku pidamisel ravi jälgimiseks digitaalset peavalupäevikut. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
---	---	--

Tõendus digitaalsest peavalupäevikust pärineb ühest juhuslikustatud kontrolliga uuringust (RCT), milles analüüsiti digitaalse peavalupäeviku (n = 121), lühikese paberkandjal peavalupäeviku (n = 30) ja pika paberkandjal peavalupäeviku (n = 30) usaldusväärsust ja valiidsust (38). Eri päevikutüüpide usaldusväärsuse ja valiidsuse hinnangud olid sarnased. Pikal paberkandjal peavalupäevikul esines oluliselt rohkem ( $p < 0,05$ ) puuduvaid andmeid ja vigu andmete sisestamisel kui lühikese paberkandjal peavalupäeviku ja digitaalse peavalupäeviku puhul.

Töörühm arvas, et nii paberkandjal kui ka digitaalne peavalupäevik on samaväärsed ja peavalupäeviku valimisel tuleb lähtuda patsiendi eelistusest. Digitaalse peavalupäeviku potentsiaalsed eelised on e-suhtlus tervishoiutöötajaga ja päeviku käepärasus patsiendile.



Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 3 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### Peavaluspetsiifilised haiguskoormuse hindamise küsimustikud

Tervisespetsiifilisi elukvaliteedi tunnuseid (ingl *patient-reported outcomes*, PROs) soovitatakse koguda kliiniliste uuringute juhendites, ennekõike selleks, et hinnata testitava sekkumise mõju relevantsust sihtmärkrahvastikus. Samuti on see oluline kliinilises praktikas. Patsiendikeskseid elukvaliteedi mõõdikuid (ingl *patient-reported outcome measures*, PROMs) kasutatakse patsiendi raporteeritud elukvaliteedi tunnuste küsitlemiseks. PROM-ide hulka kuulub ka enamik peavaluspetsiifilisi haiguskoormuse küsimustikke, kusjuures PROM-i kuldstandard peavalude mõju raporteerimisel on patsiendi täidetav peavalupäevik.

Kuigi migreen põhjustab märkimisväärset haiguskoormust migreeniepisoodi ajal (iktaalne haiguskoormus), mõjutab see elukvaliteeti ka episoodidevahelisel perioodil (interiktaalne haiguskoormus) (39). Peavalusündroomide, sealhulgas migreeni haiguskoormuse kolm dimensiooni on valu, puue ja emotsionaalne distress (40). Enamik peavaluspetsiifilisi haiguskoormuse hindamise küsimustikke mõõdab ainult iktaalset haiguskoormust ning vähesed adresseerivad peavalude mõju migreenipatsientide füüsilisele funktsioonile.

Kõige sagedamini migreeniuurimustes kasutatavad küsimustikud on *migraine-specific quality of life questionnaire* versioon 2.1 (MSQ), *headache impact test 6-item* (HIT-6) ja *migraine disability assessment test* (MIDAS). Nende testidega tehtud uuringute arv migreenipatsientidel oli vastavalt 27, 56 ja 80 (41). MSQ keskendub igapäevaelus esinevatele piirangutele ja emotsionaalsele funktsioneerimisele, HIT-6 mõõdab peavalude mõju raskusastet ka eraldi viimase nelja nädala jooksul ning MIDAS peavaludest tingitud piiranguid päevade arvuna ja peavalude raskusastet viimase kolme kuu jooksul (42). MIDAS ja HIT-6 on valideeritud võrdluses peavalupäevikuga (43, 44). Samuti on mõlemad valideeritud episoodilise ja kroonilise migreeniga patsientide valimites. MSQ (45) korreleerub omakorda nii episoodilise migreeni kui ka kroonilise migreeniga patsientide hulgas HIT-6-ga (46).

4		Migreenidiagnoosiga patsiendi migreeni haiguskoormuse hindamiseks kaaluge peavalupäevikule lisaks peavaluspetsiifilise küsimustiku kasutamist. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
5		Migreenidiagnoosiga patsiendil eelistage migreeni haiguskoormuse hindamise küsimustikest küsimustikku HIT-6. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Tõendus peavaluspetsiifiliste haiguskoormuse hindamise küsimustike kohta pärineb ühest süstemaatilises kirjanduse ülevaatest (47), mis kaasas 46 uuringut. Leiti tõendust 23 patsiendikeskse mõõdiku (ingl *patient-reported outcome measures*, PROMs) kohta. Lõpuks hinnati 11 instrumenti, millest kuus võimaldasid hinnata peavalude haiguskoormust ning viis spetsiifilisemalt migreeni haiguskoormust. Mõõtmisvaliidsuse ja skoori tõlgendamise aspektist oli leitud tõendus tugevaim HIT-6 ja MSQ versioon 2.1. kohta. Ravivastuse puhul oli tõendus tugevaim *patient perception of migraine questionnaire* (PPMQ-R)



kohta. Peavaluspetsiifiliste haiguskoormuse hindamise küsimustike kohta käiv tõendus ja selle usaldusväärsus oli süstemaatilise ülevaate kohaselt piiratud, kuid aktsepteeritav HIT-6 kohta.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et HIT-6 on Eestis valideeritud ning kättesaadav nii eesti kui ka vene keeles. Tegu on lühikese testiga, mis ei vaja enamasti tervishoiutöötaja poolset juhendamist ning mida on võimalik täita ka enne õe ja/või arsti vastuvõttu. Kuna migreen on krooniline neuroloogiline haigus, mida ei ole võimalik välja ravida, mis võib erinevalt avalduda ja elu jooksul muutuda (sh migreeni sagedus kui ka kaasuvad nähud, nt iiveldus, oksendamine, valgus- ja helitundlikkus, füüsilise aktiivsuse talumatus), on sageli vajalik haiguskoormuse mitmekordne hindamine.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 15 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### Ravimite liigtarvitamisest tingitud peavalu (MOH)

MOH on kroonilise iseloomuga sekundaarne peavalusündroom, mis areneb enamasti migreeni või pingetüüpi peavalu taustal analgeetiliste jt ravimite liigtarvitamise foonil. MOH-i korral esineb peavalu vähemalt 15 või enamal päeval kuus ja patsient tarvitab vähemalt 10–15 päeval kuus (olenevalt ravimi klassist) peavalu hooravimeid (3). Ravimitekkene peavalu on kasvav probleem, mille levimus maailma rahvastiku hulgas on umbes 1%, kusjuures varieerub levimus riikide lõikes (0,5–2,6%). Ligi 80%-l juhtudest on ravimitekkese peavalu algpõhjus migreen (48).

6		Migreenidiagnoosiga patsiendil kaaluge nõustamist, et MOH-i ennetada. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
7		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kes tarvitab hooravimeid, jälgige hooravimite maksimaalset soovituslikku päevade arvu (paratsetamool ja MSPVR-id kuni 15 päeva kuus, muud kuni 10 päeva kuus). <i>Praktiline soovitus</i>

Nõustamist käsitlev tõendus MOH-i ennetamiseks pärineb ühest RCT-st. Nii nõustamine koos kirjaliku materjaliga kui ka ainult kirjalik materjal vähendasid peavaluga päevade arvu ja hooravimiga päevade arvu võrreldes algtasemega. Sekkumiste vahel oluline erinevus puudus (49).


Töörühm võttis soovituse sõnastamisel arvesse, et nõustamine ei tee patsiendile kahju. Kliinilises praktikas on MOH-i ennetus tõhusam kui ravi. Võõrutamine on keeruline, eriti esmatasandil. Seetõttu vajavad paljud MOH-iga patsiendid statsionaarset võõrutust. MOH süvendab psühhiaatrilisi probleeme ja uneprobleeme. MOH-i korral on ravi kallim, kuna tegu on korraga juba kahe – primaarse ja sekundaarse – peavalusündroomi raviga. Lisaks osutuvad MOH-iga tüsistunud migreeni raviskeemid enamasti keerukamaks.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 4 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

## Migreenihoo ravi

### Migreenihoo farmakoloogiline ravi episoodilise migreeniga patsiendil

Migreenihoogu ei tohiks jätta ravimata (50) ja migreenihoo varajane ravi on soovitatav (51, 52). Farmakoloogilise ravi eesmärk on sümptomite kiire ja täielik leevendus minimaalsete kõrvaltoimetega (53). Migreenihoo kliinilised tunnused episoodilise ja kroonilise migreeni puhul tavaliselt ei erine, eristamine toimub hoogude sageduse alusel (6). Episoodiline migreen jaotatakse sageduse alusel omakorda sagedaseks ( $\geq 4$  peavalupäeva kuus) ja väga sagedaseks (10–14 peavalupäeva kuus).

8		Episoodilise migreeni diagnoosiga patsiendil kasutage migreenihoo ravis farmakoteraapiat. <i>Tugev soovitus, madal tõendatuse aste</i>
---	--	---

Tõendus ägeda migreenihoo ravist episoodilise migreeniga patsiendil pärineb kolmest süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (53–55). Parasetamool, MSPVR-id ja triptaanid olid võrreldes platseeboga peavalu leevendamisel ja valust täielikult vabanemisel tõhusamad (53, 55) ja ei tekitanud raviga seotud tõsisemaid kõrvaltoimeid (54).


Töörühm võttis soovituse sõnastamisel arvesse, et äge migreenihoog mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti ning migreenihoo ravimata jätmine tekitab patsiendile otsest kahju. Teised teemakohased rahvusvahelised ravijuhendid ei käsitlenud sekkumise võrdlemist platseeboga, sest migreenihoo ravimata jätmist

peeti vastuvõetamatuks (50, 56). Töörühm oli arvamisel, et valu leevendamine on patsiendi seisukohast väga oluline. Töörühm arvestas soovitusel tugevuse tõstmisel, et tõendatuse aste varieerus madalast mõõdukani. Seejuures oli madal tõendatuse aste osaliselt seotud tõenduse kaudsusega – uuringutesse olid kaasatud kõik migreenidiagnoosiga patsiendid, kliiniline küsimus käsitles aga episoodilise migreeniga patsientide alarühma. Lisaks võttis töörühm arvesse, et nõrga soovitusel andmine võib tuua kaasa soovitusel valesti tõlgendamise ja ägeda migreenihoov ravimata jätmise olukorras, kus migreen on Eestis aladiagnoositud ja alaravitud.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 5 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### **Migreenihoov farmakoloogiline ravi kroonilise migreeniga patsiendil**

Krooniline migreen diagnoositakse juhul, kui peavalu esineb vähemalt kolme kuu vältel, iga kuu 15 või enamal päeval, millest kaheksal päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele (3). Töörühm nägi vajadust käsitleda episoodilist ja kroonilist migreeni eraldi, sest kroonilise migreeniga patsiendil on seoses migreenihoogude väga suure sagedusega suurem risk MOH-i tekkeks. Seetõttu oli vajalik sekkumise (farmakoloogiline ravi) ja võrdluse (mitte midagi / platseebo) omavahelist mõjude tasakaalu põhjalikumalt analüüsida.

9		<p>Kroonilise migreeni diagnoosiga patsiendil kasutage migreenihoov ravis farmakoterapiat.</p> <p><i>Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
---	---	---

Tõendus ägeda migreenihoov ravis kroonilise migreeniga patsiendil pärineb eelmise kliinilise küsimuse all nimetatud kolmest süstemaatilises ülevaatest ja metaanalüüsist (53–55). Parasetamool, MSPVR-id ja triptaanid olid võrreldes platseeboga peavalu leevendamisel ja valust täielikult vabanemisel tõhusamad (53, 55) ja ei tekitanud raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid (54).



Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et äge migreenihoov mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti ja migreenihoov ravimata jätmine tekitab patsiendile otsest kahju. Teised teemakohased rahvusvahelised ravijuhendid ei käsitlenud sekkumise võrdlemist platseeboga, sest migreenihoov ravimata jätmist peeti vastuvõetamatuks (50, 56). Töörühm oli arvamisel, et valu leevendamine on patsiendi seisukohast väga oluline. Töörühm arvestas soovitusel tugevuse tõstmisel, et tõendatuse aste varieerus väga madalast mõõdukani. Seejuures

olid väga madal ja madal tõendatuse aste osaliselt seotud tõenduse kaudsusega – uuringutesse olid kaasatud kõik migreenidiagnoosiga patsiendid, kliiniline küsimus käsitles aga kroonilise migreeniga patsientide alarühma. Lisaks võttis töörühm arvesse, et nõrga soovitusel andmine võib tuua kaasa soovitusel valesti tõlgendamise ja ägeda migreenihoo ravimata jätmise olukorras, kus migreen on Eestis aladiagnoositud ja alaravitud. Kuigi kroonilise migreeni puhul on ravimite liigtarvitamise ja MOH-i risk suurem, soosib mõjude tasakaal siiski sekkumist (farmakoloogilist ravi).


Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 6 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### Ravimirühma valik

Migreenihoo ravis kasutatakse peamiselt valuvaigisteid – parasetamooli ja MSPVR-e (nt ibuprofeen, deksketoprofeen, naprokseen) ning triptaane (nt sumatriptaan, risatriptaan, zolmitriptaan ja frovatriptaan) (51, 57). Ravimirühma valimisel tuleb tähelepanu pöörata tõendusele kliinilistest uuringutest, võttes seejuures arvesse selliseid individuaalseid eripärasid nagu peavalu intensiivsus ja kaasuvate nähtude (iiveldus, oksendamine, valgus- ja helitundlikkus, füüsilise aktiivsuse talumatus) esinemist (58). Triptaani valimisel tuleb arvestada migreenihoogude kestust ja taastekke tõenäosust. Kui migreenihoog areneb kiiresti (< 30 minutit) maksimaalse intensiivsuseni, sobib kiiretoimeline triptaan (sumatriptaan, risatriptaan, zolmitriptaan). Pikaajalised migreenihood (kuni 72 tundi), mis tekivad taas, vajavad pikema toimeajaga preparaati (nt frovatriptaan) (58). Kiire (< 30 minutit) migreenihoo arengu korral maksimaalse intensiivsuseni (58) või varase iivelduse ja/või oksendamise korral kasutatakse suus kergesti lahustuvat ravimivormi ehk lüofilisaati (nt risatriptaan, zolmitriptaan) ning ninasest ja nahaalust manustamisviisi (51).

10		Migreenidiagnoosiga patsiendil eelistage hooravis triptaani monoterapiat. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
11		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel migreenihoo ravi suukaudse triptaaniga ebaõnnestub, kaaluge ninasest või nahaalust manustamisviisi. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>



12		<p>Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellele ravi triptaaniga ebaõnnestub, kaaluge hooravis MSPVR-i või parasetamooli monoterapiat.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--

Tõendus ravimirühmade tõhususest ja ohutusest pärineb neljast süstemaatilisesst ülevaatest ja metaanalüüsist (53, 59–61) ning ühest RCT-st (62). Parasetamool, MSPVR-id ja triptaanid olid võrreldes platseeboga peavalu leevendamisel ja valust täielikult vabanemisel tõhusamad. Triptaanid olid sarnase tõhusus- ja ohutusprofiiliga. Uuringud viitasid triptaanide suuremale tõhususele, kuid kehvemale ohutusprofiilile (võrreldes parasetamooli ja MSPVR-iga). Tõsiste kõrvaltoimete šanss ei erinenud, kui võrreldi parasetamooli, MSPVR-e ja triptaane platseeboga.

Tõendus migreenihoo ravimi manustamisest pärineb ühest süstemaatilisesst ülevaatest (63), mis kaasas nelja süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi, ning ühest süstemaatilisesst ülevaatest ja võrgustik metaanalüüsist (64), mis kaasas 123 RCT-d. Kaasatud uuringud käsitlesid triptaanide manustamisviisi. Kõige tõhusam oli nahaalune manustamisviis (63, 64). Kõrvaltoimeid esines sagedamini nahaaluse ja ninasisese manustamisviisi ning suurema suukaudse ravimiannuse korral (63).

Töörühm otsustas tõendust ditaanide ja gepantide kohta mitte kaasata, sest eelmainitud ravimirühmade esindajad ei ole Eestis registreeritud. Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et migreenihoo ravis kasutatavate ravimirühmade tõhususe ja kõrvaltoimete profiil on erinev, samuti esineb varieeruvus indiviidide vahel. Arutelu käigus leiti, et tõenäoliselt ollakse suurema efekti nimel nõus leppima rohkemate kõrvaltoimetega.

Puudus tõendusmaterjal kliinilistest uuringutest, mis võrdleksid triptaani manustamist migreeni aura ajal või pärast seda. Kliinilises praktikas on eri seisukohad ja konsensusust pole. Seetõttu peaks soovitusel andmisel lähtuma konkreetsest indiviidist.




Töörühm võttis ravimi manustamist käsitleva soovitusel sõnastamisel arvesse, et ninasisese ja nahaaluse manustamisviisiga triptaanid ei ole praegu Eesti apteegivõrgus kättesaadavad. Lisaks müügiloale puudub ka ravimi sisseveo luba, mida saab erialaselts tulevikus Ravimiametilt taotleda. Põhjendatud juhtudel on

patsiendi avalduse ja arsti põhjenduskirja alusel võimalik taotleda müügiloata ravimile Eesti Haigekassa soodustust.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 8 TõKo tabelit ja SoKo tabelit ning kliinilise küsimuse number 9 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### Migreenihoo ravi mitme ravimiga

Ravimirühmade kombineerimist (nt MSPVR ja triptaan või parasetamool ja triptaan) tuleb kaaluda nende patsientide puhul, kellel ei ole monoterapia piisavat mõju andnud (51).

13		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel ei ole migreenihoo ravi monoterapia piisavat efekti andnud, kasutage polüteraapiat. <i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
14		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel ei ole migreenihoo ravi monoterapia piisavat efekti andnud, kasutage polüteraapia sumatriptaani ja naprokseeni või frovatriptaani ja deksketoprofeeni kombinatsiooni. <i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
15		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel ei ole migreenihoo ravi monoterapia piisavat efekti andnud ja MSPVR on vastunäidustatud, kaaluge polüteraapias risatriptaani ja parasetamool kombinatsiooni. <i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Tõendus migreenihoo ravist mitme ravimiga (polüteraapia) pärineb kahest süstemaatilisest ülevaatest ja metaanalüüsist (56, 65) ning kahest RCT-st (66, 67). Polüteraapia (triptaan + MSPVR või triptaan + parasetamool) oli enamikus tulemusnäitajates tõhusam kui monoterapia.


Töörühm võttis soovitusel arvesse, et enamasti eelistatakse monoterapiat riskide maandamiseks (sh polüteraapial suurem MOH-i risk). Triptaaniga kombineerimisel ei ole see aga oluline, kuna MOH-i risk on mono- ja polüteraapial sarnane. Polüteraapia puhul on kõrvaltoimete risk väiksem (saab hoida kõigi ravimite annused väiksemad), aga koostoimete risk suurem.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 7 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

## Migreenihooga kaasneva iivelduse ja/või oksendamise käsitlus

Iiveldus ja oksendamine on migreeniga kaasnevad sümptomid, mille esinemine sõltub eri teguritest, sealhulgas patsiendi vanusest (68). Iivelduse ja/või oksendamise puhul on näidustatud samal ajal või vahetult enne migreenihoo ravimit manustada antiemeetikumi. On näidatud, et ka ilma iivelduse esinemiseta võib antiemeetikumi kasutamine suurendada hooravi tõhusust (58).

Antiemeetikumid võib jaotada järgmistesse klassidesse: serotoniini 5-HT<sub>3</sub>-retseptorite antagonistid (ondansetron, granisetron, palonosetron), dopamiiniretseptorite antagonistid (metoklopramiid, domperidoon, droperidool, haloperidool, prokloorperasiin), glükokortikosteroidid (deksametasoon), NK<sub>1</sub>-retseptorite antagonistid (aprepitant), histamiini H<sub>1</sub>-retseptorite antagonistid (dimenhüdrinaat ja difenhüdramiin). Migreeniga seotud iivelduse ja oksendamise raviks soovitatakse ravijuhendites eelkõige seedetrakti motiilsust mõjutavat antiemeetikumi metoklopramiidi ja prokloorperasiini. Eestis on migreeniravis valdavalt kasutusel metoklopramiid ja domperidoon.

16		Migreenidiagnoosiga patsiendil kasutage migreenipuhuse iivelduse ja/või oksendamise korral antiemeetikumi. <i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
----	---	---

Tõendus antiemeetikumidest pärineb kolmest süstemaatilisesst ülevaatest ja metaanalüüsist (55, 59, 69) ning kahest RCT-st (70, 71). Kaasatud uuringutes raporteeriti peamiselt valuga seotud tulemusnäitajaid. Asadollahi jt 2014. aasta uuringus hinnati ainsana antiemeetikumi mõju iiveldusele ja oksendamisele. Iivelduse šanss oli oluliselt väiksem triptaani + antiemeetikumi kui triptaani + platseebo puhul (OR 0,16; 95% CI 0,06; 0,42), kuid šanss oksendada rühmade vahel oluliselt ei erinenud (OR 0,33; 95% CI 0,06; 1,69) (70).




Töörühm võttis tõendatuse astme seadmisel arvesse, et peamised preparaadid, mida Eestis migreenipuhuse iivelduse ja/või oksendamise korral kasutatakse, on metoklopramiid ja domperidoon ning tõendatuse aste nende ravimirühmade kohta oli mõõdukas kuni kõrge. Töörühm võttis antiemeetikumi soovitamisel arvesse, et antiemeetikum võib kiirendada migreenihoo ravimi imendumist.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 10 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

## Migreeni profülaktika

### Migreeni profülaktilise ravi alustamise näidustus

Profülaktilise ravi eesmärk on vähendada peavaluhoogude sagedust või tõsidust pikema ajavahemiku jooksul (72). Migreeni profülaktiline farmakoloogiline ravi on näidustatud patsientidele, kelle migreenihoovi ravi ei ole tõhus, peavalupäevade arv kuus on neli või rohkem või migreen mõjutab oluliselt elukvaliteeti. Ravivastust hinnatakse kahe kuni kolme kuu pärast ja 30–50% vähenemist peavalupäevade arvus peetakse oluliseks (51, 52). Profülaktilise raviga jätkamise vajadust hinnatakse 6–12 kuud pärast ravi alustamist, osal patsientidest õnnestub ravi edukalt ära jätta (52). Praegu kättesaadavad suukaudsed profülaktilised ravimid ei ole migreenispetsiifilised, nende tõhusus on limiteeritud ja esineda võivad koos- ja kõrvaltoimed, mistõttu on kasutamine piiratud (50).

17		Migreenidiagnoosiga patsiendil, kellel esineb sage episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem), väga sage episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus 10–14), krooniline migreen ja/või migreeni haiguskoormuse küsimustiku põhjal mõjutab haigus oluliselt elukvaliteeti (HIT-6 skoor 56 ja rohkem), kasutage migreeni ennetavat farmakoloogilist ravi.  <i>Praktiline soovitus</i>
18		Migreenidiagnoosiga fertiilses eas naissoost patsienti, kellele on näidustatud profülaktiline ravi, nõustage rasedumisvastase meetodi ja raseduse planeerimise teemal (vajaduse korral eelnev ravi korrigeerimine).  <i>Praktiline soovitus</i>
19		Migreenidiagnoosiga patsiendil, lähtuge farmakoloogilise ravi valimisel patsiendi individuaalsetest teguritest, sealhulgas kaasuvatest haigustest, ravimite koos- ja kõrvaltoimete profiilist, majanduslikest võimalustest ja patsiendi eelistustest.  <i>Praktiline soovitus</i>

Töörühm võttis praktiliste soovitude sõnastamisel arvesse, et sagedase või väga sagedase episoodilise migreeni või kroonilise migreeniga patsientidel on suurem risk migreenihoovi ravimite liigtarvitamiseks, MOH-iks või episoodilise migreeni krooniliseks muutumiseks. Profülaktiliste ravimite tõhususe ja potentsiaalsete kõrvaltoimete profiil varieerub, samuti esineb suuri erinevusi patsiendi omaosaluses.



Eraldi vajab mainimist migreenidiagnoosiga fertiilses eas naissoost patsientide nõustamine rasestumisvastase meetodi ja raseduse planeerimise teemal. Näiteks tuleb topiramaadi kooskasutamisel suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega arvestada rasestumisvastase toime vähenemisega. Valproaat on väga teratogeenne ja üsasiseselt valproaadiga kokku puutunud lastel on suur risk kaasasündinud väärarendite, närvisüsteemi arenguhäirete jm tekkeks (73–75).

### Profülaktilise preparaadi valik

Profülaktilise ravi valimisel võetakse arvesse tõhususe kohta käivat tõendust, varasemat kliinilist kogemust, ravimi koos- ja kõrvaltoimeid, kaasuvaid haiguseid, patsiendi eelistusi ning fertiilses eas naiste puhul soovi rasestuda, kestvat rasedust või rinnaga toitmist (51).

Profülaktilise ravi eesmärk on vähendada peavalude sagedust, intensiivsust ja kestust ning ennetada MOH-i (56). Suukaudsed profülaktilised ravimid jaotuvad kolme peamiseks rühma: epilepsiaravimid, antidepressandid ja vererõhuravimid (beetablokaatorid, kaltsiumikanali antagonistid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja angiotensiin-II-retseptori blokaatorid) (56).


### Profülaktilise preparaadi valik episoodilise migreeniga patsiendil

20		<p>Episoodilise migreeni diagnoosiga patsiendil kelle peavalupäevade arv kuus on neli või rohkem, kasutage profülaktiliseks raviks esmavalikuna topiramaati, amitriptüliini või propranolooli.</p> <p><i>Tugev soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
21		<p>Episoodilise migreeni diagnoosiga patsiendil, kelle peavalupäevade arv on kuus neli või rohkem ja kelle ravi topiramaadi, amitriptüliini või propranolooliga ebaõnnestub, kaaluge ravi atenoolooli, metoprolooli või nortriptüliiniga.</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>

Tõendus episoodilise migreeni profülaktilisest ravist esmavalikupreparaadiga pärineb viiest (56, 72, 76–78) süstemaatilistest ülevaatest ja metaanalüüsist. Topiramaat, atenoolool, metoprolool, propranolool ja amitriptüliin vähendasid võrreldes platseeboga oluliselt peavalupäevade arvu kuus (72). Ravimirühmi omavahel võrreldes (amitriptüliin vs. topiramaat või propranolool; propranolool vs. atenoolool, metoprolool või topiramaat) ei esinenud rühmade vahel

peavalupäevade arvu vähenemises erinevusi (72). Linde jt (2013) uuringust selgus, et topiramaat vähendas võrreldes platseeboga kaks korda suurema tõenäosusega (RR 2,02; 95% CI 1,57; 2,60) peavalude sagedust (77). Topiramaat ja propranolool vähendasid võrreldes platseeboga oluliselt peavalupäevade arvu kuus, kuid topiramaadi- (OR 1,35; 95% CI 1,06; 1,73), propranolooli- (OR 2,02; 95% CI 1,05–4,08) ja amitriptüliinirühmas (OR 2,20; 95% CI 1,04; 4,66) esines võrreldes platseeboga rohkem raviga seotud kõrvaltoimeid (78). Jaksoni jt (2019) uuring näitas, et propranolool, metoprolool ja atenolool olid võrreldes platseeboga tõhusamad peavalude vähendamisel 50% võrra (76). Propranolool ja metoprolool vähendasid võrreldes platseeboga oluliselt peavalupäevade arvu. Kui propranolooli võrreldi metoprolooli, atenolooli, nortriptüliini ja topiramaadiga eri tulemusnäitajates (peavalude sagedus, peavalupäevade arv, episoodiliste peavalude 50% vähenemine, hooravimi kasutamine, peavalude tõsidus/raskus ja peavalude kestus), ei leitud rühmade vahel erinevust (76). NICE'i peavalu ravijuhendi jaoks koostatud metaanalüüs näitas, et võrreldes platseeboga allus migreen propranolooli (RR 1,56; 95% CI 1,27; 1,91) ja beetablokaatorite rühmas (RR 1,95; 95% CI 1,24; 3,09) ravile suurema tõenäosusega (56). Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et topiramaadi, amitriptüliini ja propranolooli mõju oli pigem suur ning metoprolooli, atenolooli ja nortriptüliini mõju pigem keskmine. Enamik patsientide skepsis suukaudse profülaktika suhtes tuleneb profülaktiliste preparaatide näidustusevälisest kasutusest migreeni ennetuses ja ebasoodsast kõrvaltoimete profiilist.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 11 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

22		<p>Episoodilise migreeniga patsiendil, kelle peavalupäevade arv kuus on neli või rohkem ja kelle ravi esmavalikupreparaatidega ebaõnnestub, kaaluge profülaktilises ravis teise valikuna SNRI-sid (duloksetiin, venlafaksiin), ARB-i (kandesartaan), kaltsiumikanalite antagonisti (flunarisiin) või CGRP-vastaseid monoklonaalseid antikehi (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab).</p> <p><i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	--

Tõendus episoodilise migreeni profülaktilisest ravist teise valiku preparaadiga pärineb 14 uuringust, millest valdav osa olid süstemaatilised ülevaated ja metaanalüüsid. Uuringutest neli (79–82) käsitlesid CGRP-vastaste monoklonaalsete antikehade tõhusust ja ohutust, üks kandesartaani (72), üks valproaadi (83), üks gabapentiini (84), üks lamotrigiini (85), üks levetiratsetaami



(86), kaks SNRI-de (87, 88), üks kaltsiumikanalite antagonistide (89) ja kaks botulismitoksiin A tõhusust. Võrreldes platseeboga, olid CGRP-vastased monoklonaalsed antikehad (erenumab, eptinezumab, fremanezumab ja galkanezumab) tõhusamad episoodilise migreeni profülaktilises ravis olulised kõrvaltoimed puudusid (79, 81). Üks uuring võrdles fremanezumabi kord kuus ja kord kvartalis manustamist. Tõhusus oli sarnane (80). Zhu jt (2019) süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis hinnati erenumabi annusest sõltuvat (70 mg vs. 140 mg) tõhusust ja ohutust. Annuste vaheline erinevus puudus kui võrreldi vähemalt 50% ravivastuse määra ja peavalupäevade arvu keskmist vähenemist võrreldes baastasemega. Erenumab 140mg rühmas vähenes migreenispetsiifilise ravimiga päevade arv (MD 0,55; 95% CI 0.45; 0.64) võrreldes baastasemega oluliselt rohkem (82). Platseeboga võrreldes vähendas kandesartaan oluliselt migreenipäevade arvu ühes kuus ja kandesartaanirühmas oli suurem osakaal ravivastusega patsiente (72). Valproaadirühmas oli nende patsientide arv > 50% suurem, kel migreeni sagedus võrreldes platseeboga vähenes (OR 4,02; 95% CI 2,17; 7,44) (83). Linde jt (2013) uuringus ei leitud gabapentiinil olulist mõju migreeni profülaktikas. Gabapentiinirühmas esines sageli kõrvaltoimeid (peamiselt uimasus, unisus) (84). Lamotrigiini mõju migreeni profülaktilises ravis uuriti väikese valimiga (< 35 patsienti) uuringutes. Olulist efekti ei leitud (85). Levetiratsetaamirühmas vähenes võrreldes platseeboga suurema tõenäosusega peavalude esinemissagedus > 50% (RR 0,46; 95% CI 0,35; 0,61), vähenes migreenihoogude sagedus (kaalutud keskmine erinevus -3,78; 95% CI -5,52; -2,03) ja peavalu tugevus (standardiseeritud keskmine erinevus -2,42; 95% CI -4,47; -0,37) (86). Võrreldes platseeboga, oli SNRI-rühmas väiksem migreeni esinemissagedus (87). SSRI-d ja SNRI-d olid paremini talutavad kui tritsükliline antidepressant, kuid kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamises ei olnud ravimirühmade vahel erinevusi (88). Flunarisiin oli võrreldes platseeboga tõhusam peavalude esinemissageduse vähendamisel (keskmine erinevus -0,44; 95% CI -0,61; -0,26) (89). Botulismitoksiin A-l puudus mõju episoodilise migreeni profülaktikas (90, 91).

Töörühm võttis soovitusel tugevuse ja tõendatuse astme seadmisel arvesse nõrgimat lüli. Tõendatuse aste CGRP-vastaste monoklonaalsete antikehade (fremanezumab, erenumab, eptinezumab, galkanezumab) kohta oli mõõdukas kuni kõrge, ARB-ide kohta käiv tõendus oli mõõduka astmega, SNRI-de kohta käiv tõendus madala kuni mõõduka astmega. Lisaks võttis töörühm arvesse ravimirühmade kättesaadavust. CGRP-vastased monoklonaalsed antikehad ei kuulunud ravijuhendi koostamise ajal Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirja

ja seetõttu ei olnud töörihmal võimalik nende kasutamise kohta tugevat soovitusi anda. Töörihm oli arvamusel, et kui CGRP-vastased monoklonaalsed anti kehad lisatakse vastava näidustusega soodusravimite nimekirja, tuleb kliiniline küsimus avada väljaspool ravijuhendi uuendamise intervalli ja soovitus tugevust muuta.

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 13 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

### Profülaktilise preparaadi valik kroonilise migreeniga patsiendil.


23		Kroonilise migreeni diagnoosiga patsiendil eelistage profülaktilises ravis esmavalikuna topiramaati, amitriptüliini või propranolooli. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>
24		Kroonilise migreeni diagnoosiga patsiendil, kelle ravi topiramaadi, amitriptüliini või propranolooliga ebaõnnestub, kaaluge ravi nortriptüliini või atenolooliga. <i>Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Tõendus kroonilise migreeni profülaktilisest ravist esmavalikupreparaadiga pärineb kolmest süstemaatilise ülevaatest ja metaanalüüsist (56, 72, 78). Tulemused varieerusid uuringute lõikes. Võrreldes platseeboga olid propranolool ja topiramaat tõhusamad, kui võrreldi peavalupäevade arvu kuus, muutust migreenipäevade arvus või ravile allumist. Samas esines propranolooli-, topiramaadi- ja amitriptüliinirühmas võrreldes platseeboga rohkem kõrvaltoimeid.

Töörihm võttis soovitusete sõnastamisel arvesse, et enamiku patsientide skepsis suukaudse profülaktika suhtes tuleneb profülaktiliste preparaatide näidustusevälisest kasutusest migreeni ennetuses ja ebasoodsast kõrvaltoimete profiilist.



Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 12 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.

25		<p>Kõigil kroonilise migreeni diagnoosiga patsientidel, kelle ravi esmavalikupreparaatidega ebaõnnestub, kaaluge profülaktilises ravis teise valikuna SNRI-sid (duloksetiin, venlafaksiin), teisi antikongulsante (lamotrigiin, levetiratsetaam), botulismitoksiin A-d või CGRP-vastaseid monoklonaalseid antikehi (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab).</p> <p><i>Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
----	---	---

Vaata lähemalt kliinilise küsimuse number 14 TõKo tabelit ja SoKo tabelit.



Tõendus kroonilise migreeni profülaktilisest ravist teise valiku preparaadiga pärineb 11 uuringust, millest valdav osa olid süstemaatilised ülevaadet ja metaanalüüsid. Uuringutest neli (79–82) käsitlesid CGRP-vastaste monoklonaalsete antikehade tõhusust ja ohutust, üks valproaadi (83), üks lamotrigiini (85), üks levetiratsetaami (86), kaks SNRI-de (87, 88) ja kaks botulismitoksiin A tõhusust. Võrreldes platseeboga, olid CGRP-vastased monoklonaalsed antikehad (erenumab, eptinezumab, fremanezumab ja galkanezumab) tõhusamad kroonilise migreeni profülaktilises ravis, olulised kõrvaltoimed puudusid (79, 81). Üks uuring võrdles fremanezumabi kord kuus ja kord kvartalis manustamist. Tõhusus oli sarnane (80). Zhu jt (2019) süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis hinnati erenumabi annusest sõltuvat (70 mg vs. 140 mg) tõhusust ja ohutust. Annuste vaheline erinevus puudus kui võrreldi vähemalt 50% ravivastuse määra ja peavalupäevade arvu keskmist vähenemist võrreldes baastasemega. Erenumab 140mg rühmas vähenes migreenispetsiifilise ravimiga päevade arv (MD 0,55; 95% CI 0,45; 0,64) võrreldes baastasemega oluliselt rohkem (82). Valproaadirühmas oli nende patsientide arv > 50%, suurem, kel migreeni sagedus võrreldes platseeboga vähenes (OR 4,02; 95% CI 2,17; 7,44) (83). Lamotrigiini mõju migreeni profülaktilises ravis uuriti väikese valimiga (< 35 patsienti) uuringutes. Olulist efekti ei leitud (85). Levetiratsetaamirühmas vähenes võrreldes platseeboga suurema tõenäosusega peavalude esinemissageduse > 50% (RR 0,46; 95% CI 0,35; 0,61), vähenes migreenihoogude sagedus (kaalutud keskmine erinevus -3,78; 95% CI -5,52; -2,03) ja peavalu tugevus (standardiseeritud keskmine erinevus -2,42; 95% CI -4,47; -0,37) (86). Võrreldes platseeboga, oli SNRI-rühmas väiksem migreeni esinemissagedus (87). SSRI-d ja SNRI-d olid paremini talutavad kui tritsükliline antidepressant, kuid kõrvaltoimete tõttu ravi



lõpetamises ei olnud ravimirühmade vahel erinevusi (88). Võrreldes platseeboga vähendas botulismitoksiin A kroonilise migreeniga patsientidel igakuist migreenpäevade arvu (90, 91).

Töörühm võttis soovitusel tugevuse ja tõendatuse astme seadmisel arvesse nõrgimat lüli. Tõendatuse aste botulismitoksiin A kohta oli kõrge, CGRP-vastaste monoklonaalsete antikehade (fremanezumab, erenumab, eptinezumab, galkanezumab) kohta mõõdukas kuni kõrge, SNRI-de kohta käiv tõendus oli madala kuni mõõduka tõendatuse astmega. Lisaks võttis töörühm arvesse ravimirühmade kättesaadavust. Botulismitoksiin A protseduuri võib teha ainult väljaõppe läbinud arst. CGRP-vastased monoklonaalsed antikehad ei kuulunud ravijuhendi koostamise ajal Eesti Haigekassa soodusravimite nimekirja ning seetõttu ei olnud töörühmal võimalik nende kasutamise kohta tugevat soovitusi anda. Töörühm oli arvamisel, et kui CGRP-vastased monoklonaalsed antikehad lisatakse vastava näidustusega soodusravimite nimekirja, tuleb kliiniline küsimus avada väljaspool ravijuhendi uuendamise intervalli ja soovitusel tugevust muuta.

### **Patsiendi suunamine eriarstiabisse või erialaspetsialisti vastuvõtule**

Tervishoiusüsteemi ülesehitus on riigiti erinev, samuti esmatasandi ja eriarstiabi roll kroonilise haigusega patsiendi jälgimises ja ravis. Seetõttu ei ole võimalik tervishoiukorralduslikke suuniseid teistelt riikidelt üle võtta. Siinses ravijuhendis sõnastatud tervishoiukorralduslikud soovitusel on esimene samm leppimaks kokku eri osapoolte rolli migreenidiagnoosiga patsiendi käsitluses.

26		Migreenidiagnoosiga patsient, kellel on sage episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem) ja senine ravi ei ole tõhus, suunake peavaluõe vastuvõtule. <i>Praktiline soovitus</i>
27		Migreenidiagnoosiga patsient, kellel on väga sage episoodiline migreen (peavalupäevade arv kuus 10–14), krooniline migreen ja/ või migreeni haiguskoormuse küsimustiku põhjal mõjutab haigus oluliselt elukvaliteeti (HIT-6 skoor 56 ja rohkem) ja senine ravi ei ole tõhus, suunake neuroloogi vastuvõtule. <i>Praktiline soovitus</i>

58		<p>Migreenidiagnoosiga patsienti, kellel on sage migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem) ja senine farmakoloogiline ravi ei ole tõhus, kaaluge kliinilise psühholoogi vastuvõtule suunamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
29		<p>Migreeni diagnoosiga patsienti, kellel on sage migreen (peavalupäevade arv kuus neli või rohkem) ja senine farmakoloogiline ravi ei ole tõhus, kaaluge füsioterapeudi vastuvõtule suunamist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>

Töörühm võttis soovitude sõnastamisel arvesse, et oluline on sekkuda sagedase ja väga sagedase episoodilise migreeni korral, et ennetada migreeni krooniliseks muutumist või MOH-i. Kuigi ravijuhend keskendub migreeni diagnoosimisele ja farmakoloogilisele ravile, on tähtsal kohal ka eluviisisekkumised (sh nõustamine ja füsioteraapia), mida on plaanis käsitleda jätkujuhendis

## Allikaloend

- 1) Braschinsky K. Epidemiology of primary headaches in Estonia and applicability of web-based solutions in headache epidemiology research. [Estonia]: University of Tartu; 2020.
- 2) Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 21. mai 2014;15:31.
- 3) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. jaanuar 2018;38(1):1–211.
- 4) Toom K, Raidvee A, Allas KH, Floria E, Juhkami K, Klimušev G, et al. The prevalence of primary headache disorders in the adult population of Estonia. *Cephalalgia Int J Headache*. Juuni 2019;39(7):883–91.
- 5) Brin V, Braschinsky M. Primaarsete peavalude krooniliseks muutumine ja sellega seotud probleemid. *Eesti Arst*. 2009;88(2):104–8.
- 6) Brin V, Toom K, Braschinsky M. Kroonilise migreeni diagnostika ja ravi. *Eesti Arst*. 2018;97(3).
- 7) Estonian Health Insurance Fund. Estonian Handbook of Guidelines Development 2020. Estonian Health Insurance Fund; 2021.
- 8) Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. August 2021;17(8):501–14.
- 9) Cousins G, Hijazze S, Van de Laar FA, Fahey T. Diagnostic accuracy of the ID Migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache*. August 2011;51(7):1140–8.
- 10) Ertaş M, Baykan B, Tuncel D, Gökçe M, Gökçay F, Sirin H, et al. A comparative ID migraine screener study in ophthalmology, ENT and neurology out-patient clinics. *Cephalalgia Int J Headache*. Jaanuar 2009;29(1):68–75.
- 11) Khu JV, Siow HC, Ho KH. Headache diagnosis, management and morbidity in the Singapore primary care setting: findings from a general practice survey. *Singapore Med J*. Oktoober 2008;49(10):774–9.
- 12) Mostardini C, d'Agostino VC, Dugoni DE, Cerbo R. A possible role of ID-Migraine in the emergency department: study of an emergency department out-patient population. *Cephalalgia Int J Headache*. detsember 2009;29(12):1326–30.

- 13) Samaan Z, Macgregor EA, Andrew D, McGuffin P, Farmer A. Diagnosing migraine in research and clinical settings: the validation of the Structured Migraine Interview (SMI). *BMC Neurol.* 14. jaanuar 2010;10:7.
- 14) Lipton RB, Serrano D, Buse DC, Pavlovic JM, Blumenfeld AM, Dodick DW, et al. Improving the detection of chronic migraine: Development and validation of Identify Chronic Migraine (ID-CM). *Cephalalgia Int J Headache.* Märts 2016;36(3):203–15.
- 15) Yuan H, Hopkins M, Goldberg JD, Silberstein SD. Single-item migraine screening tests, self-reported bothersome headache or stripe pattern hypersensitivity? *Acta Neurol Scand.* Oktoober 2016;134(4):277–83.
- 16) Celebisoy N, Karapolat H, Gokcay F, Bilgen C, Ozgen G, Kirazli T, et al. Establishing a „Vestibular Migraine Diagnosis Questionnaire“ and Testing Its Validity. *The Neurologist.* Juuli 2016;21(4):51–4.
- 17) van der Meer HA, Visscher CM, Engelbert RHH, Mulleners WM, Nijhuis-van der Sanden MWG, Speksnijder CM. Development and psychometric validation of the headache screening questionnaire - Dutch Version. *Musculoskelet Sci Pract.* Oktoober 2017;31:52–61.
- 18) Mattos ACMT de, Souza JA de, Moreira PF, Jurno ME, Velarde LGC. ID-Migraine™ questionnaire and accurate diagnosis of migraine. *Arq Neuropsiquiatr.* Juuli 2017;75(7):446–50.
- 19) Csépany É, Tóth M, Gyüre T, Magyar M, Bozsik G, Bereczki D, et al. The validation of the Hungarian version of the ID-migraine questionnaire. *J Headache Pain.* 12. november 2018;19(1):106.
- 20) Sacco S, Benemei S, Cevoli S, Coppola G, Cortelli P, De Cesaris F, et al. Development and validation of the ID-EC - the ITALIAN version of the identify chronic migraine. *J Headache Pain.* 13. veebruar 2019;20(1):15.
- 21) Delic D, Ristic A, Grujic B, Djakovic M, Lasic A, Hadzic E, et al. Translation and Transcultural Validation of Migraine Screening Questionnaire (MS-Q). *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* detsember 2018;72(6):430–3.
- 22) Kaiser EA, Igdalova A, Aguirre GK, Cucchiara B. A web-based, branching logic questionnaire for the automated classification of migraine. *Cephalalgia Int J Headache.* September 2019;39(10):1257–66.
- 23) Hagen K, Åsberg AN, Uhlig BL, Tronvik E, Brenner E, Sand T. The HUNT4 study: the validity of questionnaire-based diagnoses. *J Headache Pain.* 13. juuni 2019;20(1):70.

- 24) Grandi G, Imbrogno MG, Cainazzo MM, Pini LA, Baraldi C, Guerzoni S, et al. Easy tools to screen Italian women suffering from migraine with and without aura in early reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* November 2019;242:63–7.
- 25) Láinez MJA, Domínguez M, Rejas J, Palacios G, Arriaza E, Garcia-Garcia M, et al. Development and validation of the Migraine Screen Questionnaire (MS-Q). *Headache.* Desember 2005;45(10):1328–38.
- 26) Toom K, Laud T, Raidvee A, Braschinsky M. Promising Online Tool for Headache Epidemiology: The PRILEVEL Pilot Study. *J Neurol Neurosurg.* 18. november 2016;03.
- 27) Nappi G, Jensen R, Nappi R, Sances G, Torelli P, Olesen J. Diaries and Calendars for Migraine. A Review. *Cephalalgia.* 1. august 2006;26(8):905–16.
- 28) Russell MB, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen HK, Jensen RA, Olesen J. Presentation of a new instrument: the diagnostic headache diary. *Cephalalgia Int J Headache.* Desember 1992;12(6):369–74.
- 29) Phillip D, Lyngberg A, Jensen R. Assessment of headache diagnosis. A comparative population study of a clinical interview with a diagnostic headache diary. *Cephalalgia Int J Headache.* Jaanuar 2007;27(1):1–8.
- 30) Tassorelli C, Sances G, Allena M, Ghiotto N, Bendtsen L, Olesen J, et al. The usefulness and applicability of a basic headache diary before first consultation: results of a pilot study conducted in two centres. *Cephalalgia Int J Headache.* Oktober 2008;28(10):1023–30.
- 31) Jensen R, Tassorelli C, Rossi P, Allena M, Osipova V, Steiner T, et al. A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. A multicentre European and Latin American study. *Cephalalgia Int J Headache.* November 2011;31(15):1549–60.
- 32) Coeytaux RR, Frasier PY, Reid A. Patient-centered outcomes for frequent headaches. *Headache.* Aprill 2007;47(4):480–5.
- 33) Porter D, Leviton A, Slack WV, Graham JR. A headache chronicle: the daily recording of headaches and their correlates. *J Chronic Dis.* 1981;34(9–10):481–6.
- 34) Baos V, Ester F, Castellanos A, Nocea G, Caloto MT, Gerth WC, et al. Use of a structured migraine diary improves patient and physician communication about migraine disability and treatment outcomes. *Int J Clin Pract.* Märts 2005;59(3): 281–6.

- 35) Kawata AK, Hsieh R, Bender R, Shaffer S, Revicki DA, Bayliss M, et al. Psychometric Evaluation of a Novel Instrument Assessing the Impact of Migraine on Physical Functioning: The Migraine Physical Function Impact Diary. *Headache*. Oktober 2017;57(9):1385–98.
- 36) Minen MT, Jalloh A, Ortega E, Powers SW, Sevick MA, Lipton RB. User Design and Experience Preferences in a Novel Smartphone Application for Migraine Management: A Think Aloud Study of the RELAXaHEAD Application. *Pain Med Malden Mass*. 1. veebruar 2019;20(2):369–77.
- 37) van Casteren DS, Verhagen IE, de Boer I, de Vries Lentsch S, Fronczek R, van Zwet EW, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. *Cephalalgia*. 1. oktober 2021;41(11–12):1161–71.
- 38) Bandarian-Balooch S, Martin PR, McNally B, Brunelli A, Mackenzie S. Electronic-Diary for Recording Headaches, Triggers, and Medication Use: Development and Evaluation. *Headache*. November 2017;57(10):1551–69.
- 39) Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. 25. april 2019;20(1):41.
- 40) Holroyd KA, Malinoski P, Davis MK, Lipchik GL. The three dimensions of headache impact: pain, disability and affective distress. *Pain*. Detsember 1999;83(3):571–8.
- 41) D'Amico D, Tepper SJ, Guastafierro E, Toppo C, Leonardi M, Grazzi L, et al. Mapping Assessments Instruments for Headache Disorders against the ICF Biopsychosocial Model of Health and Disability. *Int J Environ Res Public Health*. 31. detsember 2020;18(1):E246.
- 42) Mannix S, Skalicky A, Buse DC, Desai P, Sapra S, Ortmeier B, et al. Measuring the impact of migraine for evaluating outcomes of preventive treatments for migraine headaches. *Health Qual Life Outcomes*. 6. oktober 2016;14(1):143.
- 43) Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain*. Oktober 2000;88(1):41–52.
- 44) Shin HE, Park JW, Kim YI, Lee KS. Headache Impact Test-6 (HIT-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a headache diary. *J Clin Neurol Seoul Korea*. Detsember 2008;4(4):158–63.
- 45) Jhingran P, Osterhaus JT, Miller DW, Lee JT, Kirchdoerfer L. Development and validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire. *Headache*. April 1998;38(4):295–302.

- 46) Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache*. Märts 2012;52(3):409–21.
- 47) Haywood KL, Mars TS, Potter R, Patel S, Matharu M, Underwood M. Assessing the impact of headaches and the outcomes of treatment: A systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs). *Cephalalgia Int J Headache*. Juuni 2018;38(7):1374–86.
- 48) Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: risk factors, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. Oktoober 2016;12(10):575–83.
- 49) Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, Evers S, Jensen R, Lainez M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020;27(7):1102–16.
- 50) Society AH. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache J Head Face Pain*. 2019;59(1):1–18.
- 51) Ray JC, Macindoe C, Ginevra M, Hutton EJ. The state of migraine: An update on current and emerging treatments. *Aust J Gen Pract*. Detsember 2021;50(12):915–21.
- 52) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of migraine [Internet]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2018. Available at: <https://www.sign.ac.uk/media/1091/sign155.pdf>.
- 53) Xu H, Han W, Wang J, Li M. Network meta-analysis of migraine disorder treatment by NSAIDs and triptans. *J Headache Pain*. Detsember 2016;17(1):113.
- 54) Thorlund K, Toor K, Wu P, Chan K, Druyts E, Ramos E, et al. Comparative tolerability of treatments for acute migraine: A network meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache*. September 2017;37(10):965–78.
- 55) VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, Morrow AS, Nayfeh T, Torres Roldan VD, et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 15. juuni 2021;325(23):2357–69.
- 56) National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of headaches in young people and adults [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2021. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/evidence/full-guideline-pdf-188258224>.
- 57) Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine Pathophysiology and Treatment: A Review of Current Perspectives. *Front Pain Res [Internet]*. 2021 [siteeritud 8. mai 2022];2. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpain.2021.705276>.



- 58) Brin V, Toom K, Braschinsky M. Migreeni hooravi Eestis vajab korrastamist. Eesti Arst. 2016;95(9):605–9.
- 59) Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 30. aprill 2013;(4):CD008041.
- 60) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 15. veebruar 2012;(2):CD008615.
- 61) Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 20. oktoober 2013;(10):CD009455.
- 62) Turkcuer I, Serinken M, Eken C, Yilmaz A, Akdag Ö, Uyan E, et al. Intravenous paracetamol versus dextetoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial. *Emerg Med J EMJ.* Märts 2014;31(3): 182–5.
- 63) Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 28. mai 2014;(5):CD009108.
- 64) Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache.* August 2015;55 Suppl 4:221–35.
- 65) Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 20. aprill 2016;4:CD008541.
- 66) Schoenen J, De Klippel N, Giurgea S, Herroelen L, Jacquy J, Louis P, et al. Almotriptan and its combination with aceclofenac for migraine attacks: a study of efficacy and the influence of auto-evaluated brush allodynia. *Cephalalgia Int J Headache.* Oktoober 2008;28(10):1095–105.
- 67) Tullo V, Valguarnera F, Barbanti P, Cortelli P, Sette G, Allais G, et al. Comparison of frovatriptan plus dextetoprofen (25 mg or 37.5 mg) with frovatriptan alone in the treatment of migraine attacks with or without aura: a randomized study. *Cephalalgia Int J Headache.* Mai 2014;34(6):434–45.
- 68) Hansen JM, Goadsby PJ, Charles AC. Variability of clinical features in attacks of migraine with aura. *Cephalalgia Int J Headache.* Märts 2016;36(3):216–24.
- 69) Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 30. aprill 2013;(4):CD008040.

- 70) Asadollahi S, Heidari K, Vafae R, Forouzanfar MM, Amini A, Shahrami A. Promethazine plus sumatriptan in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. *Headache*. Jaanuar 2014;54(1):94–108.
- 71) Maghbooli M, Golipour F, Moghimi Esfandabadi A, Yousefi M. Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytother Res PTR*. Märts 2014;28(3):412–5.
- 72) Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PloS One*. 2015;10(7):e0130733.
- 73) Vatzaki E, Straus S, Dogne JM, Garcia Burgos J, Girard T, Martelletti P. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. *J Headache Pain*. 14. august 2018;19(1):68.
- 74) TOPAMAX. Ravimiomaduste kokkuvõte [Internet]. “JOHNSON & JOHNSON; 2022 [tsiteeritud 5. juuni 2022]. Available at: [https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1504640.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1504640.pdf).
- 75) DEPAKINE. Ravimiomaduste kokkuvõte [Internet]. sanofi-aventis Estonia OÜ; 2021 [tsiteeritud 5. juuni 2022]. Available at: [https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1086533.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1086533.pdf).
- 76) Jackson JL, Kuriyama A, Kuwatsuka Y, Nickoloff S, Storch D, Jackson W, et al. Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2019;14(3):e0212785.
- 77) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 24. juuni 2013;(6):CD010610.
- 78) He A, Song D, Zhang L, Li C. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. *J Headache Pain*. Detsember 2017;18(1):26.
- 79) Masoud AT, Hasan MT, Sayed A, Edward HN, Amer AM, Naga AE, et al. Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci*. 15. august 2021;427:117505.
- 80) Gao B, Lu Q, Wan R, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al. Monthly versus quarterly fremanezumab for the prevention of migraine: a systemic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. Aprill 2021;394(4):819–28.

- 81) Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 15. veebruar 2020;20(1):57.
- 82) Zhu C, Guan J, Xiao H, Luo W, Tong R. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore).* Desember 2019;98(52):e18483.
- 83) Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Mai 2020;24(10):5734–41.
- 84) Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 24. juuni 2013;(6):CD010609.
- 85) Buch D, Chabriat H. Lamotrigine in the Prevention of Migraine With Aura: A Narrative Review. *Headache.* September 2019;59(8):1187–97.
- 86) Yen PH, Kuan YC, Tam KW, Chung CC, Hong CT, Huang YH. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* Jaanuar 2021;120(1 Pt 3):755–64.
- 87) Wang F, Wang J, Cao Y, Xu Z. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for the prevention of migraine and vestibular migraine: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* Mai 2020;45(5):323–30.
- 88) Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 1. aprill 2015;4:CD002919.
- 89) Stubberud A, Flaaen NM, McCrory DC, Pedersen SA, Linde M. Flunarizine as prophylaxis for episodic migraine: a systematic review with meta-analysis. *Pain.* Aprill 2019;160(4):762–72.
- 90) Frank F, Ulmer H, Sidoroff V, Broessner G. CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia Int J Headache.* Oktoober 2021;41(11–12):1222–39.
- 91) Shen B, Wang L. Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. *J Integr Neurosci.* 30. märts 2020;19(1):201–8.

## Lisad

**Lisa 1.** Migreeni hooravimid, nende manustamine ja kõrvaltoimete profiil

**Lisa 2.** Migreeni profülaktikas kasutatavad ravimid ja nende manustamine

**Lisa 3.** Migreeni profülaktilise ravi algoritm

## Lisa 1. Migreeni hooravimid, nende manustamine ja kõrvaltoimete profiil

Ravim	Annustamine migreenihoo korral	Kõrvaltoimed, vastunäidustused, märkused
<b>Triptaanid</b>		
Frovatriptaan (triptaan)	2,5 mg profülaktiliselt (menstruaalmigreeni korral) või migreenihoo ajal. Maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg.	Kuumatunne, nahapunetus, rindkerevalu, iiveldus, paresteesiad.
Risatriptaan (triptaan)	5–10 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 30 mg.	Kuuma- või külmatunne, nahapunetus, suukuivus, rindkerevalu, pearinglus, iiveldus, paresteesiad.
Sumatriptaan (triptaan)	50 või 100 mg migreenihoo ajal. Maksimaalne ööpäevane annus on 200 mg.	Kuumatunne, nahapunetus, rindkerevalu, iiveldus, paresteesiad.
Zolmitriptaan (triptaan)	2,5 mg kuni 2 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg.	Kuuma- või külmatunne, nahapunetus, suukuivus, rindkerevalu, pearinglus, iiveldus, paresteesiad.
<b>Paratsetamool ja mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVR)</b>		
Atsetüülsalitsüülhape (MSVPR)	100–300 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 900 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinäht, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusrisi suurenemine, astma ägenemine
Atseklofenak (MSVPR)	100 mg kuni 2 korda ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 200 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinäht, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusrisi suurenemine, pearinglus, tinnitus
Deksketoprofeen (MSVPR)	35 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 75 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinäht, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusrisi suurenemine, suukuivus

Diklofenak (MSVPR)	50 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 150 mg.	Seedetraktipoolsed kõrvaltoimed (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusriski suurenemine, unisus, tinnitus
Etorikoksiib (MSVPR)	30–120 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 120 mg.	Vererõhu tõus, nahalööbed, ebameeldiv maitse suus, iiveldus, infarkti- ja insuldiriski suurenemine
Ibuprofeen (MSVPR)	400–800 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 2400 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusriski suurenemine, tinnitus, peeringlus
Indometasiin (MSVPR)	50 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 150 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusriski suurenemine, vererõhu tõus, tinnitus
Ketoprofeen (MSVPR)	25–100 mg kuni 3 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 300 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), veritsusriski suurenemine, urtikaaria
Lornoksikaam (MSVPR)	8 mg kuni 2 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 16 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), peeringlus, tinnitus
Meloksikaam (MSVPR)	7,5 mg kuni 2 korda ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 15 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), peeringlus, vertiigo
Nabumetoon (MSVPR)	500–1000 mg kuni 2 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), peeringlus, tinnitus, paresteesiad

Naprokseen (MSVPR)	275–550 mg kuni 2 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 1500 mg.	Kõrvaltoimed seedetraktis (kõhuvalu, gastriidinähud, iiveldus, kõhukinnisus või -lahtisus), pearinglus, vererõhu tõus, janutunne
Paratsetamool	500–1000 mg kuni 3-4 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 4000 mg.	Iiveldus, kõhuvalu. Üledoseerimise korral on võimalik maksakahjustuse teke – intensiivne kõhuvalu, oksendamine, väsimus, tume uriin
Tselekoksiib (MSVPR)	100–200 mg kuni 2 korda päevas. Maksimaalne ööpäevane annus on 400 mg.	Vererõhu tõus, nahalööbed, ebameeldiv maitse suus, iiveldus, infarkti- ja insuldiriski suurenemine

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite selektiivsus COX-ensüümide (tsüklooksügenaaside) suhtes ja kõrvaltoimete profiil

Selektiivsem COX-1 pärssimine	Mitteselektiivne COX pärssimine	Selektiivsem COX-2 pärssimine
Atsetüülsalitsüülhape	Atseklofenak	Etorikoksiib
Deksketoprofeen	Diklofenak	Tselekoksiib
Indometatsiin	Ibuprofeen	
Ketoprofeen	Lornoksikaam	
	Meloksikaam	
	Nabumetoon	
	Naprokseen	

Suurem seedetrakti kõrvaltoimete risk

Suurem südame-veresoonkonna kõrvaltoimete risk

Enamik MSVPR-e on vastunäidustatud, kui patsiendil esineb/on esinenud

- ülitundlikkus atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSVPR-de suhtes;
- hiljutine perforatsiooni või verejooksuga seedetraktihaavand, koljusisene verejooks;
- neeru- või maksapuudulikkus, raske südamepuudulikkus (NYHA klass IV);
- kontrollimatud hüübimishäired.



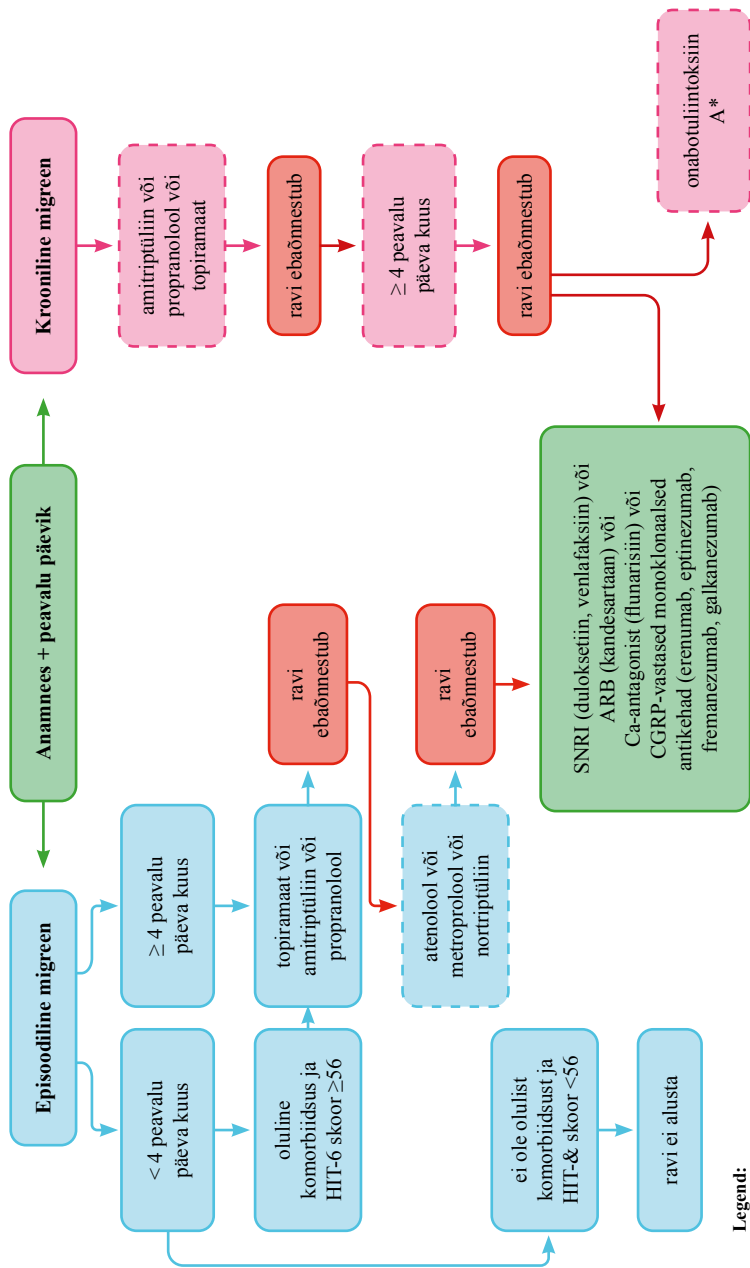
## Lisa 2. Migreeni profülaktikas kasutatavad ravimid ja nende manustamine

Ravim	Annustamine	Sagedasemad kõrvaltoimed, probleemid, märkused
Kandesartaan (ARB)	Algannus on 4 mg. Annust suurendatakse 4 mg kaupa nädalas kuni 32 mg-ni ööpäevas.	Hüpotensioon
Atenolool (beetablokaator)	Algannus on 25 mg. Annust saab vajaduse korral suurendada kuni 200 mg (kaheks manustamiskorraks jaotatuna).	Bradükardia, hüpotensioon, unetus, depressioon
Metoprolol (beetablokaator)	Algannus on 25 mg ööpäevas. Annust saab vajaduse korral suurendada kuni 100 mg (kuni kaheks manustamiskorraks jaotatuna).	Bradükardia, hüpotensioon, unetus, depressioon
Propranolool (beetablokaator)	Algannus on 40 mg ööpäevas. Annust suurendatakse 40 mg kaupa nädalas, maksimaalne ööpäevane annus on 240 mg (kaheks või kolmeks manustamiskorraks jaotatuna).	Bradükardia, hüpotensioon, unetus, depressioon
Flunarisiin (H1-histamiinireseptori antagonist)	5–10 mg ööpäevas (õhtul)	Somnolentsus, ekstrapüramidaalsed häired, menstruaaltsükli häired, depressioon
Gabapentiin (antikonvulsant)	Algannus on 300 mg. Annust suurendatakse vajaduse korral kuni 900 mg ööpäevas.	Sedatsioon, ataksia, kaalutõus
Lamotrigiin (antikonvulsant)	Algannus on 25 mg ööpäevas. Annust suurendatakse 25 mg kaupa nädalas. Mõistlik migreeniprofülaktika annus on kuni 200 mg ööpäevas (kaheks manustamiskorraks jagatuna).	Idiosünkraatilise nahalööbe (Stevensi-Johnsoni sündroomi) oht, toksiline epidermolüüs

Levetiratsetaam (antikonvulsant)	Algannus on 500 mg ööpäevas. Annust suurendatakse 500 mg kaupa nädalas, mõistlik migreeniprofülaktika annus on kuni 2000 mg ööpäevas (kaheks manustamiskorraks jagatuna).	Noorukitel võib suurenda käitumishäirete risk
Pregabaliin (antikonvulsant)	Algannus on 75 mg. Annust suurendatakse vajaduse korral 75 mg võrra. Mõistlik migreeniprofülaktika annus on 225–300 mg ööpäevas.	Sedatsioon, ataksia, kaalutõus
Topiramaat (antikonvulsant)	Algannus on 25 mg ööpäevas. Annust suurendatakse 25 mg kaupa nädalas, mõistlik migreeniprofülaktika annus on kuni 200 mg ööpäevas.	Kognitiivsed ja seedetraktipoolsed kõrvaltoimed, sõrmedevastaste paresteesiad. Neerukivid anamneesis on suhteline vastunäidustus.
Valproaat (antikonvulsant)	Algannus on 150 mg ööpäevas. Annust suurendatakse 150 mg kaupa nädalas kuni 900 mg-ni ööpäevas.	Valproaat on teratogeense toime tõttu vastunäidustatud fertiilses eas naistele. Potentsiaalselt eluohtlike idiosünkraatiliste kõrvaltoimete risk – fulminantne hepatiit, pankreatiit
Amitriptüliin (tritsükliline antidepressant)	Algannus on 10–25 mg ööpäevas. Annust suurendatakse vajaduse korral 10–12,5 mg kaupa nädalas, mõistlik migreeniprofülaktika annus on kuni 100 mg ööpäevas.	Sedatsioon, suukuivus, kõhukinnisus, kaalutõus, uriinipeetus, silma siserõhu tõus
Nortriptüliin (tritsükliline antidepressant)	Algannus on 25 mg ööpäevas. Annust suurendatakse vajaduse korral 25 mg kaupa nädalas kuni 75 mg-ni.	Vt amitriptüliin
Duloksetiin (SNRI)	Algannus on 30 mg ööpäevas. Annust suurendatakse vajaduse korral 30 mg kaupa. Mõistlik migreeniprofülaktika annus on 60–90 mg ööpäevas.	Iiveldus, esialgne kaalulangus → hilisem kaalutõus

Venlafaksiin (SNRI)	Algannus on 37,5 mg ööpäevas. Mõistlik migreeniprofülakтика annus on 75 mg ööpäevas.	Iiveldus, kaalulangus, arteriaalse vererõhu tõus
Botulismitoksiin A ( <i>Onabotulinumtoxin A</i> )	155 toimeühikut 12 nädala järel subkutaanselt (eeldab koolitust). Maksimaalne tõendus põhine annus on 195 toimeühikut.	Raskustunne peas, süstekoha reaktsioonid, väga harva toksiini (süsteemne) levik kõrvallihastesse
Erenumab (CGRP-retseptori vastane monoklonaalne antikeha)	Algannus on 70 mg 1 kord kuus subkutaanselt. Annust suurendatakse vajaduse korral kuni 140 mg-ni 1 kord kuus.	Kõhukinnisus, süstekoha reaktsioonid
Eptinezumab (CGRP-vastane monoklonaalne antikeha)	Veenisisene manustamine 30 minuti jooksul iga kolme kuu tagant	Ülitundlikkus, nasofarüingit
Fremanezumab (CGRP-vastane monoklonaalne antikeha)	Annus on 225 mg kord kuus või 3 x 225 mg kord kvartalis subkutaanselt.	Süstekoha reaktsioonid
Galkanezumab (CGRP-vastane monoklonaalne antikeha)	Annus on 120 mg kord kuus subkutaanselt.	Süstekoha reaktsioonid

### Lisa 3. Migreeni profülaktilise ravi algoritm



**Legend:**

pidev joon - tugev soovitus

mittepidev joon - nõrk soovitus

\* vähemalt kolm eelnevat profülaktilist ravimit on ebaõnnestunud





# Märkused

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

