



Käypä hoito

Käypä hoito -suositus



Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n
asettama työryhmä

Migreeni

Päivitetty 4.9.2015

Käypä hoito -suositus perustuu systemaattisesti koottuun tutkimustietoon, jonka näytön aste ja luotettavuus arvioidaan alla olevan taulukon mukaan. Suositus on tarkoitettu tukemaan päätöksiä sekä kliinissä tilanteissa että potilasryhmien hoitoa suunniteltaessa. Paikalliset versiot saattavat tarkentaa esim. sairaanhoitopiirin käytäntöä yksityiskohdissa.

Suositus ja näytönastekatsaukset päivitetään kolmen vuoden välein sähköisinä, päivitystiivistelmät julkistaan Duodecim-lehdessä.

Suosituksen kirjoittajien sidonnaisuudet näkyvät sähköisessä versiossa.

Kommentit ja kehittämishdotukset voidaan lähetä Internetissä www.kaypahoito.fi > Anna palautetta tai lähetämällä ne osoitteeseen Käypä hoito, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, PL 713, 00101 Helsinki.

NÄYTÖN VARMUUSASTEEN ILMOITTAMINEN KÄYPÄ HOITO -SUOSITUKSISSA

Koodi	Näytön aste	Selitys
A	Vahva tutkimusnäyttö	Useita menetelmällisesti tasokkaita ¹ tutkimuksia, joiden tulokset samansuuntainen
B	Kohtalainen tutkimusnäyttö	Ainakin yksi menetelmällisesti tasokas tutkimus tai useita kelvollisia ² tutkimuksia
C	Niukka tutkimusnäyttö	Ainakin yksi kelvollinen tieteellinen tutkimus
D	Ei tutkimusnäyttöä	Asiantuntijoiden tulkinta (paras arvio) tiedosta, joka ei täytä tutkimukseen perustuvan näytön vaatimuksia

¹ Menetelmällisesti tasokas = vahva tutkimusasetelma (kontrolloitu koeasetelma tai hyvä epidemiologinen tutkimus), tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuват perustaksi hoitosuositukseen kannanottoihin.

² Kelvollinen = täyttää vähimmäisvaatimukset tieteellisten menetelmien osalta; tutkittu väestö ja käytetty menetelmä soveltuvat perustaksi hoitosuositukseen kannanottoihin.

Koko suositus näytönastekatsauksineen ja sähköisine tausta-aineistoineen on saatavissa osoitteessa www.kaypahoito.fi. PDF-versio sisältää suositustekstin, keskeiset taulukot ja kuvat sekä kirjallisuusviitteet typistetyssä muodossa.

VASTUUN RAJAUS

Käypä hoito -suositukset ovat parhaiden asiantuntijoiden laatimia yhteenvetoja yksittäisten sairauksien diagnostiikan ja hoidon vaikuttavuudesta. Ne eivät korvaa lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen omia arviota yksittäisen potilaan parhaasta mahdollisesta diagnostiikasta, hoidosta ja kuntoutuksesta hoitopäätöksiä tehtäessä.

Migreeni

Keskeinen sisältö

- Lievän migreenikohtauksen hoidoksi sopivat tulehduskipulääkkeet joko yksinään tai metoklopramidiin yhdistettynä.
- Vaikeissa tai invalidisoivissa kohtauksissa kannattaa käyttää triptaania heti eikä vasta kohtauksen alussa otetun tulehduskipulääkkeen osoittauduttua tehottomaksi. Eri triptaanien välillä ei suositeltuja annoksia käytettäessä ole havaittu klinisesti merkitseviä tehoeroja.
- Lasten migreenikohtausten hoidossa parasetamoli tai ibuprofeeni ovat suositeltavimmat lääkkeet. Myös sumatriptaaninenäsuiketta voi käyttää.
- Estohipoitoon suositellaan ensisijaisesti ei-ISA-vaikeutteisia beetasalpaajia tai kandesartaania ja amitriptyliiniä.

Tavoite ja kohderyhmät

- Suosituksessa esitetään migreenin kohtaus- ja estohipoiton näyttöön perustuvat vaihtoehdot. Jatkotutkimukset ja diagnostiikka kuvataan lyhyesti.
- Suositus on tarkoitettu migreenipotilaiden hoitoon sekä perusterveydenhuollossa että erikoissairaanhoidossa.

Määritelmä ja esiintyvyys

- Migreeni jaetaan kahteen päämuotoon: auralliseen, jossa särkyä edeltää näköhäiriö, puutuminen, lihasheikkous tai puheen vaikeus, ja aurattomaan, jossa migreenisärky alkaa suoraan ilman edeltävää eli auraoireita.
- Tässä suosituksessa migreeni määritellään International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) -kriteerien mukaan [1].
- Auraton migreeni määritellään päänsäryyn ja sen liitännäisoireiden perusteella (**TAULUKKO 1**).
- Jännitys- eli tensiopäänsäryyn voi erottaa aurattomasta migreenistä (**TAULUKKO 2**).

- Aurallinen migreeni voidaan jakaa useisiin alaryhmiin: typpilliseen auralliseen, aivotrunko- (basilaari-), hemiplegiseen ja verkkokalvoperäiseen (retinaalinen) migreeniin.
- Harvinaiset migreenimuodot, hemipleginen, basilaari- ja retinaalinen migreeni, on rajattu tämän suosituksen ulkopuolelle, koska niiden hoidosta ei ole näyttöön perustuvaa tutkimustietoa.
- Migreeniä nimitetään krooniseksi, kun päänsärkypäiviä on kuukaudessa ainakin 15 ja päänsärky täyttää migreenin kriteerit ainakin 8 päivänä kuukaudessa.
- Aurattoman migreenin kriteerit ovat hoidon kannalta tärkeimmät, sillä tieteellinen näyttö eri hoitovaihtoehtojen tehosta rajoittuu pääosin tähän migreenimuotoon.
- Laajan yhdysvaltalaisen väestötutkimuksen mukaan 14,6 % naisista ja 4,8 % miehistä kärsii migreenistä [2]. Väestössä siis keskimäärin joka kymmenes potee migreeniä. Ks. Lääkärin Käsikirja, Migreeni; www.terveysportti.fi (sivusto vaatii Terveysportin käyttöoikeudet).

Aikuisten migreenin hoito

- Migreenin hoidon kulmakivet ovat oikea diagnoosi ja siihen liittyvä luottamuksellinen potilaas-lääkärisuhde. Ne edellyttävät huolellista anamneesia ja kohtausten kuvausta sekä potilaan elämäntapoja ja elämäntilanteen selvittämistä [3].

Migreenikohtauksen hoito

- Migreenikohtauksessa hoidon valintaan vaikuttavat kohtauksen vaikeus, pahoinvointi, oksentaminen, kohtauksen alkamisajankohta, muit olosuhteet, muut sairaudet ja hoidon odotettavissa olevat haittavaikutukset.
- Osa migreenipotilaista tulee toimeen päänsärkyksä kanssa jopa täysin ilman lääkkeitä tai vain vähäisen särkyläkityksen avulla.
- Ympäristökin voi helpottaa oireita:
 - Vileä, pimeä ja hiljainen ympäristö lievittää migreenikohtausta.
 - Lepo helpottaa, ja nukkuminen auttaa.
 - Kylmä kääre vähentää kipua.
 - * Tutkittua tietoa näistä hoitokeinoista on sangen vähän. Kylmän helpottavasta vaikutuksesta on kuitenkin joitain tutkimustuloksia [4, 5] ^c.
 - Kohtalaisten tai kovien kohtauksien hoito vaatii kuitenkin lääkkeitä tai lääkeyhdistelmiä. Migreenikohtauksen lääkehoidosta ei ole yleisesti hyväksyttyä kansainvälistä ohjetta, ja käytännöt vaihtelevat suuresti [6].

Ärsykkeiden välttäminen

- Migreenipotilaat tunnistavat usein selvästi ärsykkiteitä, jotka laukaisevat tai pahentavat kohtauksia. Niitälä välttämällä osa kohtauksista saattaa helpottua tai estyä, mutta luotettavaa näyttöä asiasta ei ole.
 - Kirkas valo lienee tavallisin migreenin ärsyke.
 - Muita tavallisia ärsykkiteitä ovat alkoholi, hajut, hormonaaliset tekijät, kuumuus, lämpötilan huomattavat vaihtelut, valvominen, veren glukoosipitoisuuden huomattavat vaihtelut, vuorokausirytmien muutokset ja mahdollisesti eräät ruokaaineet.

TAULUKKO 1. Auraton migreeni – ICHD-3-kriteerit.

A	Potilaalla on ollut ainakin viisi kohtausta, jotka täyttävät kriteerit B–D
B	Päänsärkykohtaus kestää 4–72 tuntia (ilman hoitoa tai jos hoito ei tehoa).
C	Ainakin kaksi seuraavista neljästä päänsäryn piirteistä täytyy:
1	Särky on toispouleista.
2	Särky on sykkivää.
3	Särky on kohtalaista tai kovaa.
4	Tavanomainen ruumiillinen rasitus (esim. kävely tai portaiden nousu) pahentaa päänsärkyä, tai päänsärky johtaa sen välittämiseen.
D	Päänsäryn aikana on ainakin toista seuraavista:
1	pahoinvointia tai oksentelua
2	valo- ja ääniarkkuutta.
E	Muu ICHD-3-diagnoosi ei selitä oireistoa parremmin (www.ihs-headache.org/ichd-guidelines).

ICHD = The International Classification of Headache Disorders; IHS = International Headache Society
Lähde: Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta versio). Cephalgia. 2013;33:629–808 [1]

TAULUKKO 2. Migreenin ja jännityspäänsäryn erot.

Migreeni	Jännityspäänsärky
Ennakko-oireet	Ei ennakko-oireita
Rasitus pahentaa	Liikunta helpottaa
Oksentelu	Ei oksentelua
Valonarkkuus	Ei valonarkkuutta
Kova särky	Kohtalainen särky
Alkoholi aiheuttaa	Alkoholi voi auttaa
Alkaa öisinkin	Alkaa päiväsaikaan
Kohtauksittainen	Jatkuva, tasainen

Kipu- ja pahoinvoittilääkkeet

- Suuri osa migreenikohtauksista on hoidettavissa tavallisella kipulääkkeellä tai kipu- ja pahoinvoittilääkkeen yhdistelmällä.
- On suositeltavaa ottaa riittävän iso lääkeannos (TAULUKKO 3) heti ensioireiden ilmaantuessa.



KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

TAULUKKO 3. Aikuisen migreenikohtauksen lääkehoito.

Päänsäryyn voimakkaisuus ja lääke	Annos (mg)
Vaikea tai invalidisoiva päänsärky	
TRIPTAANIT	
almotriptaani	12,5 p.o.
eletriptaani	40–80 p.o.
frovatriptaani	2,5 p.o.
naratriptaani	2,5–5 p.o.
risatriptaani	5–10 p.o.
sumatriptaani	50–100 p.o., 20 i.n., 25 p.r., 6 s.c.
tsolmitriptaani	2,5–5 p.o., 5 i.n.
Lievä tai kohtalainen päänsärky	
KIPULÄÄKKEET	
asetosalisylyihappo	1 000 p.o.
parasetamoli	1 000 p.o./p.r.
diklofenaakki	50–75
ibuprofeeni	800–1 200
ketoprofeeni	100–200
naprokseeni	500–1 100
tolfenaamihappo	200
(Voidaan yhdistää kaikkiin yllämainittuihin)	
PAHOINVOINTILÄÄKKEET	
metoklopramidi	10–20 p.o./p.r.
proklooriperatsiini	10–25 p.o. (p.r. vain erikoisluvulla)

- Ennen kipulääkkeen ottoa tai samanaikaisesti sen kanssa voi käyttää metoklopramidia.
- Lähes kaikkia myynnissä olevia kipulääkeitä on käytetty ja käytetään edelleen migreenikohtausten hoitoon, vaikka tutkimus näyttö niistä on niukkaa.

Asetyylisalisyylyihappo ja parasetamoli

- Asetyylisalisyylyapon (ASA) ja parasetamolin tehosta on kertynyt tutkimustietoa lähinnä vertailuissa muihin migreenikohtauslääkkeisiin [7–9].

- Molemmista kipulääkkeistä on kehitetty myös yhdistelmävalmisteita, joissa kipulääkkeeseen on yhdistetty kofeiini tai kodeiini tai molemmat. Näitä yhdistelmiä ei suositella migreenikohtausten hoitoon, koska niihin liittyy suurempi tottumisen ja lääkepäänsäryyn riski [6].
- Käytetyimmät valmistemuodot ovat tabletti ja poretabletti.
- ASA on käytännössä osoittautunut parasetamolia tehokkaammaksi, joskin se myös aiheuttaa enemmän maha-suolikavavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.
- Poretablettimuotoista ASAA on verrattu sumatriptaaniin ja ibuprofeeniin, ja se on osoittautunut tehokkaaksi [10, 11]. Näitä peruslääkeitä on yhdistetty myös pahoinvoittilääkkeisiin.
- ASAn [12] ^A ja parasetamolin [13] ^A tehosta migreenikohtausten hoidossa on tehty tuoreet Cochrane-katsaukset, joissa molemmat lääkkeet todettiin lumelääkettä tehokkaammiksi [13, 14].

Muut tulehduskipulääkkeet

- Muita käytettyjä ja teholtaan kohtalaisen hyvin dokumentoituja migreenikohtauksen hoitoon soveltuivia lääkeitä ovat ibuprofeeni [11, 15–18] ^A, diklofenaakki [19–22] ^B, ketoprofeeni [23–25] ^B, naprokseeni [26–28] ^A ja tolfsenaamihappo [29, 30] ^B. Myös mefenaamihappoa, piroksikaamia ja sulindaakkia on käytetty migreenikohtausten hoitoon.
- Naprokseenia on tutkittu migreenikohtauksen hoidossa myös yhdessä sumatriptaanin kanssa käytettynä, ja yhdistelmä on osoittautunut tehokkaammaksi kuin kumpikaan lääke yksin [31–35] ^A.
- Kaikkien kipulääkkeiden osalta on munitsattava haittavaikutukset. Tulehduskipulääkkeet eivät sovellu päivittäisten tai lähes päivittäisten kohtauksien eivätkä kohtauskierteen hoitoon [6].

Huumavaat kipulääkkeet eli euforisoivat analgeetit

- Opiaattiiryhmän analgeettien, kodeiini mukaan luettuna, tehosta migreenikohtauksen



- hoidossa on vähän tutkimustuloksia [10, 36–38].
- Huumaavien kipulääkkeiden teho migreenin hoidossa vastaa tulehduskipulääkkeiden tehoa [39, 40].
 - Toistuvan migreenikohtauksen hoidossa lääkeriippuvuuden kehittymisen riski on merkittävä [41].
 - Huumaavia kipulääkeitä ei pidä käyttää migreenikohtausten hoitoon [42, 43].

Pahoinvoittilääkkeet

- Pahoinvoittilääkkeistä erityisesti metoklopramidia on käytetty migreenikohtausten hoidossa. Sen on arveltu pahoinvoittia estävän vaikutuksensa lisäksi parantavan migreenikohtaukseen otettujen muiden lääkkeiden imetyymistä [13, 14, 44–46].
- Muista pahoinvoittilääkkeistä ainakin proklooperatsiinia [47, 48] on käytetty migreenikohtausten hoitoon.
- 5-HT₃-reseptorin antagonistista granisetronia on kokeiltu migreenikohtauksen hoitoon. Vaikka sillä ei ollut vaikutusta päänsärkyyn, se lievitti migreenikohtaukseen liittyvää pahoinvoittia [49].

Triptaanit

- Kaikki triptaanit ovat serotoniinin 5-HT_{1B/1D}-reseptorin agonisteja ja supistavat migreenikohtauksessa laajentuneita aioverisuonia [50, 51].
- Hoitovaste migreenikohtauksessa (kovan tai kohtalaisen päänsäryyn muuttuminen lieväksi tai häviäminen kokonaan 2 tunnissa lääkkeen otosta), kun triptaaneja otetaan suun kautta, on 60–77 % (lumelääkkeellä 22–40 %). Migreeni uusiutuu triptaaneittain 14–40 %:lla ensimmäisen annoksen jälkeen. Tämä uusiutumisriski korreloii triptaanin puoliintumisaikaan [52].
- Suma- ja tsolmitriptaania on verrattu ASAn ja metoklopramidin yhdistelmään akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Triptaanit olivat vertailuissa vain vähän tai eivät lainkaan tehokkaampia kuin ASAn ja metoklopramidin yhdistelmää [53, 54].
- Kaikki triptaanit on osoitettu useissa satun-

naistetuissa, lumekontrolloiduissa tutkimuksissa lumehoitoa paremmiksi [50, 51, 55].

- Triptaanien haittavaikutuksina esiintyy väsyneisyyttä, huimausta, puutumisen tunnetta raajoissa ja painon tai puristuksen tunnetta kaulassa ja rintakehän yläosassa. Tuntemus ei liity sepelsuoniin [50, 51].
- Triptaanien käyttö ei altista aivoinfarktille [56, 57].
- Triptaaneihin liittyvä sepelvaltimoiden supistusriski on selvästi pienempi kuin ergotamiineihin liittyvä [58]. Sepelvaltimotauti on triptaanien käytön vasta-aihe.

Sumatriptaani

- Sumatriptaani, ensimmäinen triptaaniryhmän aine [50, 59, 60] on tehokas migreenilääke [60–67]^A. Se ei läpäise veri-aivoestettä. Sumatriptaanin teho ei ole parantunut 200 tai 300 mg:n annoksilla, joten 100 mg:n kerta-annosta ei kannata ylittää [59, 63]. Sumatriptaani on tehokas myös intranasalisena [68]^B.
- Sumatriptaani ei sovellu käytettäväksi MAO:n estäjien kanssa.

Tsolmitriptaani

- Muiden sumatriptaanin jälkeen markkinoille tulleiden triptaanien tavoin myös rasvaliuokoinen tsolmitriptaani läpäisee veri-aivoesteen.
- Tsolmitriptaani ei sovi yhteen MAO:n estäjien kanssa.
- Propranololi on lisännyt tsolmitriptaanin C_{max}-arvoa, mikä saattaa rajoittaa 5 mg:n annoksen päivittäistä käyttöä [50, 51, 69–71].

Naratriptaani

- Naratriptaanin teho on sumatriptaanin tehoa heikompi 2 tunnin kuluttua lääkkeenottosta. Naratriptaanilla ei ole yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa [72, 73].
- Naratriptaanin haittavaikutukset eivät eroa lumelääkkeen aiheuttamista [73].

Ritsatriptaani

- Ritsatriptaani kuuluu ele-, suma- ja tsolmitriptaanin ohella nopeavaikutteisiin triptaaneihin.

- Suuret annokset propranololia suurentavat ritsatriptaanin pitoisuksia, ja propranololin kanssa suositellaan enintään 5 mg:n kerta-annosta ritsatriptaania [74].
- Muiden beetasalpaajien, ehkäisytablettien tai serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia [74, 75].
- Ritsatriptaani ei sovella käytettäväksi MAO:n estäjien kanssa.

Almotriptaani

- Almotriptaani imetyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Sillä ei ole todettu merkittäviä yhteisvaikutuksia propranololin, verapamolin ja fluoksetiinin kanssa.
- Almotriptaania käytettäässä on todettu vähemmän relapseja kuin sumatriptaania käytettäässä [76].

Eletriptaani

- Eletriptaanin teho akuutin migreenikohtauksen hoidossa 40 mg:n annoksin on vähintään sumatriptaanin (100 mg) veroinen [77–83] ^A.
- Eletriptaanilla on selkein annos-vastesuhde, ja jos 40 mg:n kerta-annos ei tehoa, kannattaa kokeilla 80 mg:n annosta.
- Eletriptaani oli yhdessä meta-analyysissä [55] tehokkain triptaani 2 tunnin sääryttömyysvasteen ja 24 tuntia kestävän sääryttömyyden perusteella arvioituna.

Frovatriptaani

- Frovatriptaani on tehokas akuutin migreenikohtauksen hoidossa [84–86] ^A, ja se sopii usein relapseja saaville potilaille. Relapsien määrä (14 %) on pienin verrattuna muihin triptaaneihin. Sumatriptaaniin verrattuna se on heikkotehoisempi 2 tunnin kuluttua lääkkeen otosta.
- Frovatriptaanin vaiketus alkaa hitaasti 4 tunnin kuluessa, mutta sen puoliintumisaika plasmassa on kaikkiin muihin triptaaneihin nähden poikkeavan pitkä: 26 tuntia [87].

Yhteiskäyttö sterioideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa

- Sumatriptaanin on osoitettu olevan te-

hokkaampi yhdessä sodiumnaproksenin kanssa kuin kumpikaan näistä yksinään [31–35] ^A.

- Triptaanien ja NSAID:n yhteiskäyttö mahdollisesti pienentää episodisen migreenin krooniseksi muuttumisen riskiä [88].

Lääkkeen valinta aikuisten migreenikohtauksen hoitoon

- Vaikean tai invalidisoivan migreenikohtauksen ensisijaisohdoksi ehdotetaan triptaaneja [89] ^B.
- Lievien migreenikohtauksien hoidoksi ehdotetaan ensimmäisiin kohtauksiin tavallista kipulääkettä (asetyylisalisyylihappoa tai parasetamolia) joko metoklopramidin kanssa tai ilman sitä [90, 91]. Vaihtoehtoista voidaan käyttää esimerkiksi diklofenaakkia, ibuprofeenia, ketoprofeenia, naproksenia tai tolfsenaamihappoa [92].
- Tärkeintä migreenikohtauksen hoidon onnistumiseksi on ottaa heti kohtauksen alkuvuoreisiin tarpeeksi suuri annos lääkettä (vrt. edellä). Riittävän suuren kerta-annoksen ovat tehokkaampia kuin useat pienet [93, 94].
- Myös rektaalisen lääkityksen mahdollisuus on sytytä muistaa.
- Jos kipulääkkeet osoittautuvat tehottomiksi, triptaanit ovat seuraava vaihtoehto.
- Triptaanit ovat ensisijaisia vaikeissa kohtaustissa. Ne eivät menetä tehoaan pitkäaikaiskäytössä [50, 51]. Tulehduskipulääkkeen yhdistäminen triptaaniin parantaa tehoa verrattuna vain jommankumman niistä käyttämiseen [31–35, 95] ^A.
- Julkaistuissa tablettimuotoisten triptaanilääkkeiden suorissa vertailututkimuksissa ei ole löydetty kliinisesti merkitseviä eroja triptaanien välillä. Ritsatriptaani (10 mg) ja sumatriptaani (100 mg) ovat olleet teholtaan hyvin samanlaisia, eikä tsolmitriptaanin (2,5 mg tai 5 mg), almotriptaanin (12,5 mg) ja eletriptaanin (40 mg) välillä ole löydetty eroja [96–98].
- Näyttöä suussa sulavien tai suussa liukenevien valmismuotojen vaikutuksen nopeammasta alkamisesta ei ole [99].
- Yhdessä suorassa vertailututkimuksessa

- eletriptaani (40 mg) osoittautui tehokkaammaksi kuin sumatriptaani (100 mg) [100] ja toisessa suorassa vertailututkimussa eletriptaani (40 mg) tehokkaammaksi kuin naratriptaani (2,5 mg) [101].
- Auran aikana otettuna sumatriptaanilla tai eletriptaanilla ei ollut tehoa [102, 103] muttei merkittäviä haittavaikutuksiakaan.
 - Triptaanien jatkuva, lähes päivittäinen (10–18 päivää kuukaudessa) käyttö aiheuttaa lääkepäänsäryyn kaltaisen triptanismin. Lääkeriippuvuuden kehittymisen estämiseksi triptaanien päivittäinen käyttö on pyrittävä lopettamaan [1, 104–108]^B.
 - Tableteista vaikutus alkaa nopeimmin ritsatriptaanilla, eletriptaanilla, tsolmitriptaanilla ja sumatriptaanilla ja hitaimmin frovatriptaanilla, naratriptaanilla ja almotriptaanilla [50, 51].
 - Nopein vaikutus kuitenkin saadaan, kun sumatriptaania ruiskutetaan ihon alle [61] tai triptaaneja otetaan nenäsuihkeena.
 - Migreenin hoidossa triptaaneja ei voi asettaa paremmuusjärjestykseen. Yhdessä meta-analyysissä triptaaneja on verrattu toisiinsa [55], mutta tutkimuksessa on metodologisia heikkouksia.
 - Ellei jokin triptaani sovi potilaalle, kannattaa kokeilla toista [80, 109].
 - Triptaanien ja muiden serotoninijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa serotoninioireyhtymän.
 - Hemiplegisen ja basilaarimigreenin hoidosta ei ole tieteilistä näyttöä. Triptaaneja ei suositella, vaan hoidoksi suositellaan tulehduskipulääkeitä.

Kohtausten varhainen hoito jo kivun lievässä vaiheessa ja herkistymisen esto

- Tehottomasti hoidettuihin ja pitkittyneisiin migreenikohtauksiin oletetaan liittyvän sentraalisen kipuradaston herkistymisen riski. Sen seurauksena on kivun kroonistuminen ja ihon kipuherkkyyden lisääntyminen, joka ilmenee pään, niskan ja hartioiden alueen kosketustunnon kiviliaana herkistymisenä (allodynia) [110]. Vaarana

on diagnostoida tämä migreenin kroonistumiseen liittyvä kipuratojen herkistyminen jännityspäänsäryksi. Jos kipuhermoradat herkistyvät, triptaanit menettävät ainakin osan tehostaan [111].

- Kipuratojen herkistymistä voidaan tutkimusten mukaan estää kohtauksen varhaisella triptaanilääkyksellä [106, 112] kivun lievässä vaiheessa [113, 114].
- Tehokkain triptaanivaste on tulosten muaan saavutettu annosteemalla triptaani sääryyn lievässä vaiheessa ja alle tunnin kullessa säärynen alusta [115]. Tulokset ovat samansuuntaisia kaikkien tutkittujen triptaanien osalta [116]. Almotriptaanin [117–121], eletriptaanin [122], frovatriptaanin [123], ritsatriptaanin [124, 125], sumatriptaanin [126–129] ja tsolmitriptaanin [130–132] vastetta on tutkittu. Varmin tutkimusnäytöön on almotriptaanin tehosta [121]. Lievä kipu lääkkeenottohetkellä ennusti parhaiten almotriptaanin hyvää tehoa allodynista riippumatta [133].

Lääkepäänsäry

- Lääkepäänsäryksi määritellään lääkkeen käytön aiheuttama uusi päänsäry tai aiemman (primaarin tai sekundaarisen) päänsäryyn paheneminen [1, 134].
- Päänsärylääkkeiden liikakäytöön liittyvä lääkepäänsäry pitää tunnistaa. Se voidaan diagnostoida, jos
 - päänsäryjä on 15 päivänä tai useammin kuukaudessa
 - jos yli kolmen kuukauden ajan on käytetty liikaa päänsärylääkeitä
 - päänsäry ei selity muista tekijöistä.
- Kaikki päänsäryn hoidossa käytetyt lääkkeet voivat liikaa käytettynä aiheuttaa lääkepäänsäryä.
- Liikakäyttö on kyseessä, jos triptaaneja, opioideja tai yhdistelmäkipulääkeitä käytetään 10 tai useampana päivänä kuukaudessa, tai NSAID-, muita kipulääkeitä ja parasetamolivalmisteita 15 tai useampana päivänä kuukaudessa [108, 135–140]. Suurin riski liittyy opiaattien käyttöön. Opiaatteja ja yhdistelmävalmisteita (barbituraatit,

kofeiini, kodeiini ja rauhoittavat lääkeet) ei pidä käyttää migreenin hoidossa.

- Lääkepäänsäryyn hoitona on lääkevierotus, jolloin lääkeet pyritään lopettamaan kerällä. Opiaattien, barbituraattien tai bentso-diatsipiinien liikakäytö tai samanaikaiset psykiatriset tai somaattiset sairaudet voivat olla aiheita sairaalassa toteutettavalle porrastetulle vierotukselle. Vieroitusohito suositellaan toteutettavaksi ennen estolääkkeen aloitusta [141].
- Päänsäryyn esiintymistihyden on todettu pieneneväni keskimäärin puolella lääkevierotetuista potilaista [142–144]. Lääkepäänsäryyn hoidon jälkeen relapsiriski on 40–60 % [136].
- Vierotusvaiheen oireina voi esiintyä päänsärkyä, pahoinvointia, hypotensiota, uni-häiriötä ja psyykkisiä oireita. Oireiden kesto voi vaihdella 2–10 vuorokaudesta 4 viikkoon. Vierotusvaiheen oireiden hoitona voidaan käyttää nesteytystä, rajoitetusti kipulääkeitä tai triptaaaneja [145].
- Kortikosteroidien teho vierotusvaiheen oireiden hoidossa on osoittautunut heikoksi [146, 147]. Kortisonin on kuitenkin todettu lyhentävän vierotuspäänsäryyn kestoa (prednisoni 100 mg 5 vuorokauden ajan) [148], ja toisessa tutkimuksessa (prednisoni 60 mg pienenevin annoksin) se vähensi sekä rebound-päänsärkyä, että vierotusoireita [149]. Amitriptyliinin (10–50 mg) on todettu vähentävän vierotusoireita [150].

Migreenin estohoito aikuisilla

Hoitomuodon valinta

- Migreenin estohoito voidaan toteuttaa lääkeettömänä, lääkkeellisenä tai näiden yhdistelmänä.
- Hoitomuoto pitää valita yhdessä potilaan kanssa huolellisen perusselvittelyn jälkeen niin, että huomioidaan potilaan yksilölliset oireet, muut sairaudet ja mahdolliset oireita laukaisevat tekijät [151, 152].
- Estohoito voidaan aloittaa, jos potilaalla esiintyy muutamia kohtaoksia kuukaudessa, mutta se ei ole tarpeen tiheidenkään kohtausten vuoksi, jos potilas on tyytyväi-

nen kohtauslääkitykseen.

Lääkkeeton hoito

- Migreenin lääkeettömästä estohoidosta julkaistut tutkimukset ovat pieniä. Potilashaus saattaa pienentää migreenikohtausten esiintymistä [153–155] ^c.
- Käytetyt hoidot voidaan jakaa kolmeen ryhmään [156, 157]:
 - laukaisevien tekijöiden selvittäminen ja välttäminen
 - psykologiset ja psykobiologiset hoidot
 - fysikaaliset hoidot.
- Psykologisista ja psykobiologisista hoidoista parhaat tulokset on saavutettu ihon pintalämpötilaan perustuvalla biopalautehoidolla ja rentoutushoidoilla. Niillä on saatu pienennettyksi päänsärkyjen esiintyvyyttä ja voimakkautta noin 30–80 % (keskimäärin 45 %), ja niiden teho on säilynyt kahdella kolmasosalla potilaista noin 1–5 vuoden ajan [154, 158]. Psykologisten ja psykobiologisten hoitojen teho on ollut samanveroinen kuin lääkkeiden, mutta ne ovat aiakaan vieviä ja vaativat potilaan sitoutumista [159].
- Fysikaalisten hoitojen teho on vaihteleva [154]. Akupunktiosta [160–163] ^c ja transkutanisesta hermostimulaatiosta on kaksoissokkututkimuksissa todettu olevan jonkin verran apua, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia [154, 156].
- Migreeniä on hoidettu pään alueen hermorakenteiden neurostimulaatiolla. Tutkittua tietoa on niin ihon läpi annettavasta sähköstimulaatiosta (silmäkuopan yläpuoliseen hermoon tai kiertäjähermoon) kuin kallon läpi annettavasta magneetti- tai tasavirtastimulaatioista. Poikkeuksellisen vaikeissa tapauksissa on käytetty myös kajoavia menetelmiä (aivojen syvien osien, kitaluu-suulakiganglion, takaraivohermon, kiertäjähermon ja selkäytimen stimulaatio). Tie-teellinen näyttö neurostimulaatiohoidojen tehosta migreenissä on vasta kertymässä, ja tiedon karttuessa niiden merkitys saattaa hyvin kasvaa. Tässä vaiheessa kliniset lisätutkimukset ja vertailu lumestimulaation ovat vielä tarpeen [164–173].



Lääkehoito

- Migreenin ehkäisevän lääkehoidon mahdolliset aiheet ovat seuraavat [152, 157]:
 - Migreenikohtauksia esiintyy kuukaudessa vähintään 2 tai 3, ja särkypäiviä on kuukaudessa vähintään 5.
 - Migreenikohtaukset hankaloittavat joka-päivästä elämää.
 - Migreenikohtaukset ovat vaikeita, ja potilaan on vaikera tottua niihin.
 - Migreenikohtausten akuuttihoito on hankalaan tehon vähäisyyden tai haittavaikutuksien takia.
 - Hoidon tehon seuraamiseksi on suotavaa pitää jonkinlaista päänsärkypäiväkirjaa, mieluiten jo kuukauden verran ennen hoidon aloitusta. Hyvänä hoitovasteena voidaan pitää sitä, että kohtausten esiintyvyys tai voimakkuus pienenee 50 % [155].
- Ennen estolääkityksen aloitusta hoidetaan mahdolliset muut päänsäryt, kuten jännitys- ja särkylääkepäänsärky [152, 157].
- Estolääkitys annetaan riittävän pitkäksi aikaa, vähintään 2–3 kuukaudeksi, jotta sen teho nähtäisiin.
 - Hoidon aloituksen jälkeen potilaita seurataan 2–3 kuukauden välein.
 - Hoidon pituus pitää arvioida yksilöllisesti. Onnistuneenkin hoidon aikana arvioidaan hoidon tarve 6–12 kuukauden välein [152, 157].
- Vitamiineja, hivenaineita, rohdoskasveja ja homeopaattisia valmisteita on tutkittu avoimin ja satunnaistetuin kontrolloiduin tutkimuksin migreenin estohoidossa. Näitä tutkimuksia kuvataan tarkemmin sähköisessä taustamateriaalissa.
- Nykyisin yleisessä käytössä olevat migreenin estolääkkeet luetellaan **TAULUKKOSSA 4**.
- Tuoreen meta-analyysin mukaan migreenin estolääkkeistä tehon ja haittavaikutusten suhde on suotuisin reniini-angiotensiijärjestelmään vaikuttavilla lääkkeillä ja beetasalpaajilla [174].

Beetasalpaajat

- Osa beetasalpaajista tehoa estohoidossa [175–179] **A**. Parhaiten teho on osoitettu

propranololin, metoprololin ja timololin osalta [179–181]. ISA-vaiutteiset beetasalpaajat ovat yleensä tehottomia (**TAULUKKO 4**).

- Beetasalpaajien käytön vasta-aiheita ovat astma, krooninen keuhkoahaumatauti, diabetes, sydämen toiminnan häiriöt ja periferiset verenkiertohäiriöt [155, 182].
- Hoito kannattaa aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella ja sovitaa yksilöllisesti [155]. Jos potilas sietää lääkkeen, sen annos kannattaa suurentaa riittäväksi [177]. Selektiivisten salpaajien, esimerkiksi bisoprololin, käyttö aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia [183, 184] **B**.
- Beetasalpaajan kyky kulkeutua keskushermostoon ei vaikuta sen tehoon migreenissä [155, 182]. Jos jonkin beetasalpaajan käytöstä ei ole toivottua hyötyä, kannattaa kokeilla toista [155].

Kalsiumsalpaajat

- Havainnot nifedipiinin ja verapamiilin tehosta ovat ristiriitaisia. Nimodipiinilla tehty suuri kaksoissokkotutkimus osoitti sen tehottomaksi migreenin estohoidossa, vaikka päinvastaisiakin tuloksia on saatu [185, 186].
- Kalsiuminsalpaajista vain flunaritsiinilla on osoitettu olevan kiistatonta tehoa migreenin profylaksiassa [155, 175, 185]. Sen erityisongelmina ovat depressioitaipumus ja ekstrapyramidaaliset haittavaikutukset.

Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet

- Angiotensiinireseptorin salpaajista on migreenin estossa käytetty menestyksekäälti kandesartaania ja olmesartaania [187, 188]. Kandesartaanin teho on osoitettu kahdesa tasokkaassa tutkimussa [174, 178, 187] **A**.
- Lääkeaineet ovat teholtaan beetasalpaajien veroisia ja haittavaikutuksiltaan niitä huomattavasti paremmin siedettyjä, mikä mahdollistaa annoksen nopean suurentamisen tehotkaalle hoitotasolle.
- Angiotensiinikonverteasin estäjien osalta li-

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

TAULUKKO 4. Migreenin estohoitolääkkeet ja aikuisten annokset.

	Annos (mg/vrk)	Teho
Reniini-angiotensiini-järjestelmään vaikuttavat lääkkeet		
Kandesartaani	8–32	++
Lisinopriili	5–20	+
Beetasalpaajat		
Propranololi	40–240	++
Metoprololi	47,5–190	++
Atenololi	50–150	++
Bisoprololi	5–10	++
Kalsiumsalpaajat		
Verapamiili	16–320	+/-
Trisyklisten masennuslääkkeet		
Amitriptyliini	10–50	++
Nortriptyliini	10–50	+
Muut masennuslääkkeet		
Venlafaksiini	37,5–150	+
Neuromodulaattorit		
Natriumvalproaatti	500–1500	++
Topiramaatti	50–200	++
Botuliinitoksiini		
Episodinen migreeni	50–200	Tehoton
Krooninen migreeni	155–195 yksikköä	++

sinopriilista on julkaistu yksi satunnaistettu kontrolloitu tutkimus [174, 189]. Lisinopriili on hyvin siedetty. Sen haittavaikutuksesta on esiintynyt vain ajoittaista yskää.

Trisyklisten masennuslääkkeet

- Trisyklisten masennuslääkkeiden (amitriptyliini, nortriptyliini) teho migreenin estohoidossa on osoitettu kohtalaiseksi [155, 190]. Tehokas annos on 10–50 mg. Tätä suurempia annoksia tarvitaan yleensä vain samanaikaisen depression hoidossa [155].
- Lääkkeiden teho on parhaimmillaan silloin, kun päänsäryssä on mukana jännytyspäänsärky [159, 191].
- Haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen,

väsymys ja virtsan kulun vaikeutuminen [140, 155]. Nortriptyliini aiheuttaa jonkin verran vähemmän haittavaikutuksia kuin amitriptyliini [155]. Tieteellinen näyttö sen tehosta on vähäisempi kuin amitriptyliinin.

- Amitriptyliini on vanha ja halpa lääke. Sen teho lumeläkitykseen verrattuna perustuu tutkimuksiin, joiden aikana nykyiset migreenin diagnostiset kriteerit eivät olleet käytössä [192–195]. Tästä huolimatta se on vakiinnuttanut asemansa yhtenä käytetyimmistä ja suositellimmista migreenin estolääkkeistä [196–200].
- Selektiivinen serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjä venlafaksiini on myös osoittanut lumetta paremmaksi mig-



reenin estohoidossa [201]. Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (fluoksetiini, fluvoksamiini, sertraliini) osalta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia [181, 202].

Epilepsialääkkeet

- Natriumvalproaatin teho migreenin estohoidossa on dokumentoitu. Natriumvalproaatin vähimmäisannos on 500 mg, ja se on vähintään yhtä tehokas kuin propranololi ja metoprololi. Ongelmana ovat maksaan kohdistuvat haittavaikutukset, pahoinvointi, väsymys, hiustenlähtö ja painon nousu [155, 175]. Lisäksi natriumvalproaatin on aiheuttanut epäedullisia vaikutuksia rasvaineenvaihduntaan ja munasarjojen monirakkulatautia [203]. Raskauden aikana sitä ei pidä käyttää migreenin estohoitoon lainkaan sikiöhajtojen vuoksi.
- Topiramaatin teho sekäakuutin [177, 204–206] ^A että kroonisen migreenin [207, 208] estohoidossa on hyvin dokumentoitu useissa satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa. Se on ollut vähintään yhtä hyvä kuin propranololin ja metoprololin, ja haittavaikutuksia on esiintynyt vähemmän
- Topiramaatin aloitusannos 15 tai 25 mg vuorokaudessa suurennetaan 15–25 mg annoksella viikkona kohden hoitotasolle 100 mg/vrk. Topiramaatti voidaan annostella kerran vuorokaudessa. Sen haittavaikutuksina ovat parestesiat (yleensä hallittavissa kaliumlisällä ravinnossa) sekä muistihäiriöt, lahtuminen, persoonaalisuusmuutokset, masennusjakso ja munuaiskivet [209]. Amitriptyliinin ja topiramaatin yhdistelmää voi käyttää, jos migreenipotilaalla on depressioita tai topiramaatin käytön liittyy masennusjakso [210].
- Lamotrigiinista on näytöä eurojen muttei päänsärynen estossa [211].
- Gabapentiini ei ole osoittautunut tehokkaaksi episodisen migreenin estohoidossa. Pregabaliinista ei ole tutkimustietoa [212]. Asetatsolamidi, okskarbatsepiini ja vigabatriini eivät ole lumelääkettä tehokkaampia migreenin estossa. Myöskaän karbamatepiinin, klonatsepaamin, levetirasettaamin

tai tsonisamidin tehosta ei ole vakuuttavaa näytöä [213].

- Uusimmista epilepsialääkkeistä tsonisamidin teho on yhdessä tutkimuksessa vastannut topiramaatin tehoa [214]. Sitä voidaan käyttää vaihtoehtona, jos topiramaatin sieto on heikko.

Steroidieihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet

- Runsasta tulehduskipulääkkeiden käytöä tulisi rajoittaa migreenin hoidossa. Yli 15 vuorokauden käyttö kuukaudessa suurentaa lääkepäänsäryyn riskiä, mutta 3–5 vuorokauden käyttöjakson aikana esimerkiksi kuukautismigreenin hoidossa [191] riski on pieni.

Botuliinitokiini A

- Botuliinitokiini A on osoittautunut tehottomaksi episodisessa migreenissä [215, 216], mutta sen teho on osoitettu kroonisen migreenin (**TAULUKKO 4**) estohoidossa [217–222] ^A, [1, 217–221, 223–225]. Botuliini A:n tehon ero pistettävään lumelääkkeeseen on kuitenkin vähäinen ja tutkimusnäytöä ei ole yli kaksi vuotta jatkuneen botuliinhoidon tehosta. (Lisäys tehty 8.11.2017)
- Eri botuliini A -valmisteet poikkeavat teholtaan ja annoksiltaan oleellisesti toisistaan. Hoidon antaa siihen perehdytyn lääkäri.

Avoimen foramen ovalen sulku

- Foramen ovalen sulusta tehdyissä satunnaistetuissa kontrolloiduissa kaksoissokkotutkimuksissa ei tullut esiin eroa aktivi- ja lumehoitoryhmän välillä [226, 227], mutta yksittäisissä tapauksissa aurallinen migreeni on reagoinut hoitoon [228].
- Migreenipotilaiden avoimen foramen ovalen sulku ei ole aiheellista [229].

Hoidon porrastus

- Yleensä migreeni- ja päänsärkypotilaat voidaan tutkia ja hoitaa perusterveydenhuollossa ja työterveyshuollossa.
- Toisinaan tarvitaan kuitenkin pään kuvan-

KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

tamista tai erikoislääkärin konsultaatiota. Jäljempänä esitetään suuntaviivoja päänsärky- tai migreenipotilaan jatkotutkimuksiin ohjamiseksi.

- Jos epäillään lukinkalvonalista verenvuotoa tai keskushermoston infektiota, potilas tulee lähetää päivystystapauksena erikoissairaankoitoon.

Jatkotutkimuksiin lähetämisen aiheet

- Päänsärkypotilaan päivystyksellisen lähetämisen perusteet ovat
 - kohonnut kallonsisäinen paine
 - enkefaliittiepäily
 - menengiittiepäily
 - tuoreet, aiemmin esiintymättömät fokaalioireet tai kliniset löydökset
 - uudentyyppinen päänsärky ja yleisoireet (esim. kuume)
 - varfariini- tai AK-hoitopotilaalla uudentyyppinen päänsärky
 - tuore pään trauma tai SAV-epäily (lähetetään neurokirurgille)
 - Hortonin särky ja trigeminusneuralgia, jos tavanomaisista hoidoista huolimatta särky ei ole hallinnassa tai siedettävä.
- Huom. Lähettäminen tulee perustella.

Päänsärkypotilaan neurologisen konsultoinnin perusteet

- Potilas lähetetään ajanvaraushoitolle, jos kyseessä ei ole päivystyksellisen lähetämisen aihe mutta
 - päänsärky on päiviä ja viikkojen kulussa paheneva
 - päänsärky liittyy yskimiseen tai ponnistamiseen
 - päänsärkyn liittyy aiempi ($> 1-2$ vko) fokaalioire, joka ei sovi migreeniauraksi
 - päänsärkyn liittyy endokriininen häiriö
 - potilaalla on asentoriippuvainen päänsärky
 - tarvitaan triptaanin, ergotamiinin tai särkylääkkeiden vieroitushoitoa
 - potilaalla tai hänen suvussaan on neurofibromatoosia tyyppi 2.
- Migreeni- tai tensiosärkypotilas lähetetään

vain, jos häն oireilee usein ja tavanomaiset hoidot on kokeiltu **tai** on syntymässä pitkittyvä työkykyongelma.

Lasten päänsäryyn lähetämisen perusteet

- Päänsärkyä ja oksentelua esiintyy öisin ja heti ylös nostessa.
- Päänsäryyn yhteydessä esiintyy tajunnanhäiriötä.
- Äkillinen fyysinen ponnistus tai yskiminä pahentaa voimakkaasti päänsärkyä.
- Päänsärky on säänönmukaisesti toispuolinen sykkivä, paheneva tai hoitoresistentti.
- Lapsen luonne tai käytös muuttuu.
- Normaali kehitys tai kasvu hidastuu.
- Pään kasvu kiihtyy.
- Lapsella todetaan poikkeavia neurologisia löydöksiä tai poikkeava kehitys.
- Alle 5-vuotiaat tulee lähetää herkästi.

Migreenin hoito raskauden ja imetyksen aikana

- Raskauden aikana migreenin hoito on helposti ongelmallista, koska turvallisten lääkkeiden valikoima on sangen pieni [230, 231].
- Auraton migreeni lievittyy lähes joka toisella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja yli 80 %:lla raskauden myöhemmissä vaiheissa [232].
- Aurallinen migreeni saattaa raskauden aikana vaikeuttaa [230].
- Ensijainen hoito raskauden aikana on lääkkeeton hoito. Jos lääkkeitä tarvitaan, parasetamoli on turvallisimpien vaihtoehto [233].
- Toisen raskauskolmanneksen ja imetyksen aikana myös ibuprofeeni on sallittu. ASAa ei suositella käytettäväksi [234, 235].
- Triptaaneista vain sumatriptaanien raskaudenaikeesta käytöstä on enemmän kokemuusta [236–238].
- Sumatriptaanin satunnaisesta käytöstä raskauden aikana ei todennäköisesti ole haittaa [239].
- Sumatriptaani erittyy äidinmaitoon vain vähän, eikä tavanomaisia annoksia käytettäessä ole odottavissa haittoja imeväiselle [237].
- Migreenin profylaktinen hoito raskauden

aikana tulisi rajoittaa poikkeustapauksiin. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksien aikana beetasalpaajista metoprololi ja propranololi voivat tulla kyseeseen [240].

Migreeni ja kardiovaskulaaririski sekä yhdistelmäähkäisytabletit ja hormonikorvaushoito

- Aurallista migreeniä poteville – sekä naisilla että miehillä – sepelvaltimotaudin ja aivo-halvauksen riski on suurentunut [241–243].
- Aivo-halvauksen riski aurallista migreeniä poteville on arvioitu kaksinkertaiseksi [244–246].
- Tupakointi ja yhdistelmäähkäisytablettien käyttö suurentavat aurallista migreeniä potevien aivo-halvauksiriskiä huomattavasti [241, 244, 247] **B**.
- Migreeni ei ole ehkäisytablettien käytön vasta-aihe, mutta aurallista migreeniä potevien tulee välttää ehkäisytablettien käyttöä [247–249].
- Auratonta migreeniä sairastavat voivat käyttää yhdistelmäähkäisytabletteja [247].
- Hormonikorvaushoidossa suositellaan geeli- ja laastarimuotoja tassaisemman hormonipitoisuuden vuoksi [249].

Lasten migreenin diagnoosi

- Lasten migreeni on yleinen. Koulun aloittavista migreeniä noin 5 %:lla [250, 251], ja yli 10-vuotiailla sen esiintyvyys on pojilla 8–15 % ja tytöillä 10–25 % [250–255].
- Lasten migreenin diagnoosi perustuu huolelliseen anamneesiin ja klinisen tutkimukseen.
- Lasten migreenin tunnistamisessa käytetään pääosin samoja kriteereitä kuin aikuistenkin, Alle 18-vuotiaiden migreenikohtaukset saattavat olla lyhyempiä (2–72 tuntia), ja niihin lasketaan mukaan uni [1], johon migreenikohtaus usein päättyy etenkin pienillä lapsilla.
- Diagnoosi edellyttää muiden sairauksien suljemista pois ja seurantaa [1].
- Lasten migreenin diagnostiikkaa selvitellään tarkemmin lasten päänsärkyä koskevassa suosituksessa. Ks. Käypä hoito -suo-

situs Päänsärky (lapset).

Lasten migreenin hoito

- Lasten migreenin lääkkeettömät hoidot ovat soveltuvin osin samantapaisia kuin aikuisten [256].
- Migreeniin liittyvä kipu on voimakasta [257, 258], joten lasten migreenikohtauksen lääkehoito on usein tarpeen.

Kohtaushoito (akuuttihoito)

- Paracetamoli (15 mg/kg) [259] **C** tai ibuprofeeni (10 mg/kg) [259–261] **B** suun kautta annettuina ovat tehokkaita lasten migreenikohtausten hoidossa. Parasetamolin vaikutus alkaa nopeammin kuin ibuprofeenin, mutta ibuprofeeni lopettaa migreenikohtauksen kaksi kertaa todennäköisemmin kuin paracetamoli [259–261].
- Tieto paracetamolin ja ibuprofeenin samaanlaisesta käytön hyödyistä migreenin hoidossa lapsilla puuttuu.
- Liuos- tai poretablettimuotoinen lääke imetyy jonkin verran nopeammin kuin tavallinen tablettimuotoinen. Peräpuikoista lääke imetyy yleensä hitaasti.
- Sumatriptaaninenäsuihke on tehokas lasten migreenikohtausten hoidossa [262–265] **B**. Se on rekisteröity 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten migreenin hoitoon EU:ssa.
- Sumatriptaanitablettien teho lasten vaikeahoitoisiin migreenikohtauksiin on selvästi vähäisempi kuin aikuistutkimuksissa havaittu, eikä eroa lumelääkkeeseen ole todettu [266–268].
- Ritsatriptaanitablettien tehosta lasten migreenin hoidosta on saatu näyttöä [269–272] **B**. Se on rekisteröity migreenin hoitoon 6–17-vuotiaille Yhdysvalloissa.
- Tsolmitriptaaninenäsuihkeen tehosta lasten migreenin hoidossa on saatu näyttöä [273] **C**.
- Tablettimuotoisen tsolmitriptaanin tehosta saatu näyttö lasten ja nuoren migreenissä on ristiriitaista [261, 274] **C**.
- Eletriptaanin teho ei eronnut lumelääkkeestä nuorilla [275].
- Almotriptaanin tehosta on saatu näyttöä

- [276] **C**. Se on rekisteröity migreenin hoitoon 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille Yhdysvalloissa.
- Lasten migreenin kohtaushoidossa käytettävää lääkkeitä on suositeltavaa antaa puolen tunnin sisällä päänsäryyn alusta, jotta välttääsi sentraalisten kipuhermoratojen herkistymisen, joka heikentää lääkkeen tehoa (ks. kohta Kohtausten varhainen hoito ja herkistymisen esto).
 - Metoklopramidia tulee käyttää lasten migreenin hoidossa varovaisesti tai välttää kokonaan, koska ekstrapyramidaaliset haittavaikutukset ovat lapsilla tavallisia [277].
 - Proklooperatsiinista, joka väsyttää enemmän, saattaa olla hyötyä hankalan migreenikohtauksen hoidossa (annoksilla 0,1–0,15 mg/kg i.v.) [278–280].
 - Naprokseenin ja sumatriptaanin yhdistelmästä ei ole luotettavaa näyttöä nuorten migreenikohtauksissa [281].

Estohoitto

- Mikään lääke ei ole osoittautunut kiistatoman tehokkaaksi lasten migreenin estohoidossa [282], (ks. Käypä hoito -suositus Päänsärky (Lapset)), [283–285] **C**. Yleisimmin käytettyjä lääkkeitä ovat propranololi ja amitriptyliini [286].
- Topiramaatti näyttää tutkimusten perusteella vähentävän migreenikohtauksia, mutta haittavaikutukset rajoittavat sen käyttöä vain vaikeimpien tapauksiin.
- Ennen estohoidon aloitusta on syytä kertoa vanhemmille ja lapselle tarjolla olevien lääkkeiden haittavaikutuksista ja pohtia yhdessä lääkkeen valintaa ja hoidon suunnittelua.
- Kouluikäisille migreenin ehkäisyyn voidaan kokeilla elintapoihin (huono syöminen, tietokonepelien pelaaminen, valvominen, ylettömät harrastekuormitukset) puuttumista ja myös psykologisia hoitoja [256], mutta psykologisten hoitojen saatavuus on rajallista ja näyttö niiden tehosta ristiriitaista.

SUOMALAISEN LÄÄKÄRISEURAN DUODECIMIN JA SUOMEN NEUROLOGINEN YHDISTYS RY:N ASETTAMA TYÖRYHMÄ

Puheenjohtaja:

MARKUS FÄRKKILÄ, LKT, professori, ylilääkäri
HYKS:n neurologian klinikka

Jäsenet:

HANNELE HAVANKA, LKT, aluehallintoylilääkäri
Pohjois-Suomen aluehallintovirasto

MIRJA HÄMÄLÄINEN, LT, erikoislääkäri
HYKS:n lasten ja nuorten sairaala

MIKKO KALLELA, LKT, dosentti
HYKS:n neurologian klinikka

EERO MERVAALA, LT, professori
Helsingin yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan farmakologian osasto, Käypä hoito -toimittaja

MARKU SUMANEN, LT, yleislääketieteen apulaisprofessori
Tampereen yliopiston lääketieteen yksikkö

MARJA-LIISA SUMELAHTI, LT, dosentti, erikoislääkäri
Tampereen yliopiston lääketieteen yksikkö

KIRJALLISUUTTA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalgia* 2013;33:629-808.
2. Stewart WF ym. *JAMA* 1992;267:64-9.
3. Ferrari MD. *Lancet* 1998;351:1043-51.
4. Diamond S ym. *Postgrad Med* 1986;79:305-9.
5. Sheftell F ym. *Headache* 1989;29:327.
6. Ferrari MD ym. *Butterworth Heineman*, 1997;117.
7. Hakkarainen H ym. *Headache* 1978;18:35-9.
8. Nebe J ym. *Cephalgia* 1995;15:531-5.
9. Boureau F ym. *Cephalgia* 1994;14:156-61.
10. Diener HC ym. *Eur Neurol* 2004;52:50-6.
11. Diener HC ym. *Cephalgia* 2004;24:947-54.
12. Kirtha V ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008041.
13. Derry S ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008040.
14. Kiruthi V ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008041.
15. Kellstein DE ym. *Cephalgia* 2000;20:233-43.
16. Havanka-Kannainen H. *Headache* 1989;29:507-9.
17. Misra UK ym. *J Headache Pain* 2007;8:175-9.
18. Rabbie R ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008039.
19. Massiou H ym. *Cephalgia* 1991;11:59-63.
20. Dahlöf C ym. *Cephalgia* 1993;13:117-23.
21. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a non-steroidal anti-inflammatory drug ym. *Cephalgia* 1999;19:232-40.
22. Derry S ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD008783.
23. Kangasniemi P ym. *J Intern Med* 1992;231:551-4.
24. Karabetsos A ym. *Headache* 1997;37:12-4.
25. Dib M ym. *Neurology* 2002;58:1660-5.
26. Pradalier A ym. *Cephalgia* 1985;5:107-13.
27. Nestvold K. *Cephalgia* 1986;6 Suppl 4:81-4.
28. Law S ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009455.
29. Hakkarainen H ym. *Lancet* 1979;2:326-8.
30. Myllyä VV ym. *Headache* 1998;38:2017-31.
31. Smith TR ym. *Headache* 2005;45:983-91.
32. Brandes JL ym. *JAMA* 2007;297:1443-54.
33. Smith T ym. *Headache* 2007;47:683-92.
34. Winner P ym. *Mayo Clin Proc* 2007;82:61-8.
35. Law S ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008541.
36. Tfelt-Hansen P ym. Miscellaneous drugs. *Kirjassa: The Headaches* 1993:353.
37. Gallagher RM. *Headache* 1986;26:74-5.
38. Niclodi M. *Cephalgia* 1996;16:297-304.
39. Engindeniz Z ym. *J Headache Pain* 2005;6:143-8.
40. Wasay M ym. *J Headache Pain* 2006;7:413-5.
41. Colman I ym. *Neurology* 2004;62:1695-700.
42. Taylor FR ym. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13:15-27.
43. Gilmore B ym. *Am Fam Physician* 2011;83:271-80.
44. Chabriat H ym. *Cephalgia* 1994;14:297-300.
45. Tfelt-Hansen P ym. *Lancet* 1995;346:923-6.
46. Azzopardi TD ym. *Ann Pharmacother* 2008;42:397-402.
47. Tokola RA. *Cephalgia* 1988;8:139-47.
48. Coppola M ym. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-6.
49. Rowat BM ym. *Cephalgia* 1991;11:207-13.
50. Ferrari MD ym. *Lancet* 2001;358:1668-75.
51. Goadsby PJ ym. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
52. Géraud G ym. *Headache* 2003;43:376-88.
53. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992;32:177-84.
54. Geraud G ym. *Eur Neurol* 2002;47:88-98.
55. Thorlund K ym. *Cephalgia* 2014;34:258-67.
56. Hall GC ym. *Neurology* 2004;62:563-8.
57. Velentgas P ym. *Headache* 2004;44:642-51.
58. Goadsby PJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:143-7.
59. Fowler PA ym. *Eur Neurol* 1991;31:291-4.
60. Self-treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan using an auto-injector device. *Eur Neurol* 1991;31:323-31.
61. Harrison DL ym. *J Pharm Technol* 1998;12:109-1493.
62. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988407. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000.
63. Sumatriptan--an oral dose-defining study. *Eur Neurol* 1991;31:300-5.
64. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:306-13.
65. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991;31:332-8.
66. A randomized ym. *Eur Neurol* 1991;31:314-22.
67. Derry CJ ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008615.
68. Derry CJ ym. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009663.
69. Dixon R ym. *Cephalgia* 1997;17 Suppl 18:15-20.
70. Rolan P. *Cephalgia* 1997;17 Suppl 18:21-7.
71. Schoenen J ym. *Cephalgia* 1997;17 Suppl 18:28-40.
72. Christensen ML ym. *J Clin Pharmacol* 2001;41:170-5.
73. Göbel H ym. *Clin Ther* 2000;22:981-9.
74. Gijsman H ym. *Cephalgia* 1997;17:647-51.
75. Visser WH. Pharmacologic profile and Clinical efficacy of rizatriptan. 8th Congress of the International Headache Society. Satellite Symposium, June 11th, 1997 Amsterdam, Netherlands.
76. Dahlöf CG ym. *Cephalgia* 2006;26:400-8.
77. Färkkilä M ym. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:625-30.
78. Goadsby PJ ym. *Neurology* 2000;54:156-63.
79. Eletriptan Steering Committee in Japan. *Cephalgia* 2002;22:416-23.
80. Färkkilä M ym. *Cephalgia* 2003;23:463-71.
81. Färkkilä M. *Cephalgia* 1996;16:387-8.
82. Sheftell F ym. *Headache* 2003;43:202-13.
83. Stark R ym. *Cephalgia* 2002;22:23-32.
84. Buchan P. *Headache* 1998;38:376.
85. Ryan R ym. *Headache* 2002;42 Suppl 2:S84-92.
86. Silberstein SD ym. *Neurology* 2004;63:261-9.
87. Färkkilä M ym. *Pharmacother* 2007;8:3029-33.
88. Lipton RB ym. *Headache* 2013;53:1548-63.
89. Lipton RB ym. *JAMA* 2000;284:2599-605.
90. Goadsby PJ. *CNS Drugs* 1998;10:271-86.
91. Lipton RB ym. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-92.
92. Goldstein J ym. *Headache* 2006;46:444-53.
93. MacGregor EA ym. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1777-83.
94. Peikert A ym. *Eur J Neurol* 1999;6:43-9.
95. Landy S ym. *MedGenMed* 2007;9:53.
96. Goldstein J ym. *Headache* 1998;38:737-47.
97. Tfelt-Hansen P ym. *Neurology* 2000;55:S19-24.
98. Dahlöf C ym. *Headache Care* 2004;1:277-80.
99. Diener HC ym. *Eur J Neurol* 2004;11:125-34.
100. Garcia-Ramos G ym. *Cephalgia* 2003;23:869-76.
101. Bates D ym. *Neurology* 1994;44:1587-92.
102. Olesen J ym. *Eur J Neurol* 2004;11:671-7.
103. Limmroth V ym. *Lancet* 1999;353:378.
104. Katsarava Z ym. *Neurology* 2001;57:1694-8.
105. Láinez M. *Cephalgia* 2004;24 Suppl 2:24-30.
106. Diener HC ym. *Curr Med Res Opin* 2001;17 Suppl 1:s17-21.
107. Limmroth V ym. *Neurology* 2002;59:1011-4.
108. Dahlöf CG. *Cephalgia* 2006;26:98-106.
109. Burstein R ym. *Ann Neurol* 2004;55:27-36.
110. Burstein R ym. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:658-60.
111. Lanteri-Minet M ym. Right triptan use in clinical conditions: results of TEMPO study. Poster P01.124 presented at the American Academy of Neurology 58th Annual Meeting (San Diego), 2006.
112. Brandes JL. *Neurology* 2003;61:S21-6.
113. Genndolla A. *Cephalgia* 2008;28 Suppl 2:28-35.
114. Dowson AJ ym. *Int J Clin Pract* 2006;60:698-706.
115. Pascual J ym. *Headache* 2002;42:28-31.
116. Mathew NT. *Headache* 2003;43:1075-9.
117. Freitag FG ym. *Headache* 2007;47:519-30.
118. Mathew NT ym. *Headache* 2007;47:189-98.
119. Goadsby PJ ym. *Cephalgia* 2008;28:383-91.
120. Brandes JL ym. *Cephalgia* 2005;25:735-42.
121. Cady R ym. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1465-72.
122. Mathew NT ym. *Headache* 2004;44:669-73.
123. Cady R ym. *Headache* 2006;46:914-24.
124. Cady RK ym. *Headache* 2000;40:792-7.
125. Cady RK ym. *Clin Ther* 2000;22:1035-48.
126. Scholpp J ym. *Cephalgia* 2004;24:925-33.
127. Winner P ym. *Clin Ther* 2005;27:1785-94.
128. The International 311C90 Long-term Study Group. *Headache* 1998;38:173-83.
129. Loder E ym. *Curr Med Res Opin* 2005;21:381-9.
130. Klapper J ym. *Cephalgia* 2004;24:918-24.
131. Diaz-Insua S ym. *Int J Neurosci* 2011;121:655-61.
132. Westergaard ML ym. *Cephalgia* 2014;34:409-25.
133. Katsarava Z ym. *Curr Opin Neurol* 2013;26:276-81.
134. Zwart JA ym. *Neurology* 2003;61:160-4.
135. Hagen K ym. *Pain* 2012;153:56-61.
136. Scher AI ym. *Pain* 2003;106:81-9.
137. Bigal ME ym. *Headache* 2008;48:1157-68.
138. Créac'h C ym. *Headache* 2009;49:519-28.
139. Smith JH ym. *Cephalgia* 2014;34:643-644.
140. Zeeberg P ym. *Neurology* 2006;66:1894-8.
141. Tassorelli C ym. *Cephalgia* 2014;34:645-655.
142. Zeeberg P ym. *Cephalgia* 2006;26:1192-8.
143. Evers S ym. *Eur J Neurol* 2011;18:1115-21.
144. Boe MG ym. *Neurology* 2007;69:26-31.
145. Rabe K ym. *Cephalgia* 2013;33:202-7.
146. Pageler L ym. *Cephalgia* 2008;28:152-6.
147. Krymchantowski AV ym. *Cephalgia* 2000;20:107-13.
148. Hering R ym. *Lancet* 1991;337:1442-3.
149. Kangasniemi P ym. New York: Raven Press 1993:285-7.
150. Mathew NT ym. General and Pharmacologic Approach to Migraine Management. *Kirjassa: Olesen J ym. The Headaches*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:433-40.
151. Campinha-Bacote DL ym. *Dis Manag* 2005;8:382-91.
152. Pryse-Phillips WE ym. *CMAJ* 1998;159:47-54.
153. Pryse-Phillips WE ym. *CMAJ* 1997;156:1273-87.
154. Edmeads J. Unconventional Techniques. *Kirjassa: Olesen J ym. The Headaches*. New York: Raven Press



KÄYPÄ HOITO -SUOSITUS

- 1993;295-7 **157.** Tfelt-Hansen P ym. General principles of pharmacological treatment. Kirjassa: Olesen J ym. *The Headaches*. New York: Raven Press 1993:299-301 **158.** McGrath PJ ym. Psychological treatments. Kirjassa: Olesen J ym. *The Headaches*. New York: Raven Press 1993:289-94 **159.** Lance JW. Mechanisms and management of headache. Butterworth Heineman, 1993 **160.** Melchart D ym. Cochrane Database Syst Rev 2001;CD001218 **161.** Linde K ym. JAMA 2005;293:2118-25 **162.** Endres HG ym. J Headache Pain 2007;8:306-14 **163.** Linde K ym. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD001218 **164.** Schoenen J ym. Neurology 2013;80:697-704 **165.** Goadsby PJ ym. Cephalgia 2014;34:986-93 **166.** Clarke BM ym. J Headache Pain 2006;7:341-6 **167.** Lipton RB ym. Lancet Neurol 2010;9:373-80 **168.** Teepker M ym. Cephalgia 2010;30:137-44 **169.** Auvichayapat P ym. J Med Assoc Thai 2012;95:1003-12 **170.** Jenkins B ym. Headache 2011;51:1254-66 **171.** Antal A ym. Cephalgia 2011;31:820-8 **172.** Jenkins B ym. Headache 2011;51:1408-18 **173.** Magis D ym. Curr Opin Neurol 2012;25:269-76 **174.** Shamliyan TA ym. J Gen Intern Med 2013;28:1225-37 **175.** Ramadan NM ym. Cephalgia 1997;17:73-80 **176.** Linde K ym. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003225 **177.** Diener HC ym. J Neurol 2004;251:943-50 **178.** Stovner LJ ym. Cephalgia 2013;34:523-532 **179.** Siniatchkin M ym. Cephalgia 2007;27:1024-32 **180.** Tfelt-Hansen P ym. B-Adrenoreceptor Blocking Drugs in Migraine. Kirjassa: Olesen J ym. *The Headaches*. 3. painos. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. s. 519-28 **181.** Silberstein SD ym. Neurology 2012;78:1337-45 **182.** Tfelt-Hansen P ym. New York: Raven Press 1993:363-72 **183.** van de Ven LL ym. Cephalgia 1997;17:596-9 **184.** Wörz R ym. Fortschr Med 1992;110:268-72 **185.** Toda N ym. New York: Raven Press 1993:383-90 **186.** Toda N ym. **187.** Tronvik E ym. JAMA 2003;289:65-9 **188.** Charles JA ym. Headache 2006;46:503-7 **189.** Schrader H ym. BMJ 2001;322:19-22 **190.** Mylecharane EJ ym. New York: Raven Press 1993:397-402 **191.** Salonen R. Recallmed, 1992;249-64 **192.** Couch JR ym. Trans Am Neurol Assoc 1976;101:234-7 **193.** Couch JR ym. Arch Neurol 1979;36:695-9 **194.** Gomersall JD ym. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973;36:684-90 **195.** Ziegler DK ym. Arch Neurol 1987;44:486-9 **196.** Dodick DW ym. Clin Ther 2009;31:542-59 **197.** Evers S ym. Eur J Neurol 2009;16:968-81 **198.** Couch JR ym. Headache 2011;51:33-51 **199.** Pringsheim T ym. Can J Neurol Sci 2012;39:S1-59 **200.** Mauskop A. Neurology 2013;80:868 **201.** Ozyclacin SN ym. Headache 2005;45:144-52 **202.** Landy S ym. Headache 1999;39:28-32 **203.** Isojärvi JI ym. Ann Neurol 1998;43:446-51 **204.** Silberstein SD ym. Arch Neurol 2004;61:490-5 **205.** Brandes JL ym. JAMA 2004;291:965-73 **206.** Linde M ym. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010610 **207.** Silberstein SD ym. Headache 2007;47:170-80 **208.** Diener HC ym. Cephalgia 2007;27:814-23 **209.** Láinez MJ ym. Eur J Neurol 2007;14:900-6 **210.** Keskinbora K ym. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:979-84 **211.** Lampl C ym. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1730-2 **212.** Linde M ym. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010609 **213.** Linde M ym. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD010608 **214.** Mohammadianinejad SE ym. Clin Neuropharmacol 2011;34:174-7 **215.** Aurora SK ym. Headache 2007;47:486-99 **216.** Relja M ym. Cephalgia 2007;27:492-503 **217.** Aurora SK ym. Cephalgia 2010;30:793-803 **218.** Diener HC ym. Cephalalgia 2010;30:804-14 **219.** Dodick DW ym. Headache 2010;50:921-36 **220.** Aurora SK ym. Headache 2011;51:1358-73 **221.** Cady RK ym. Headache 2011;51:21-32 **222.** Katsarava Z ym. Cephalgia 2011;31:520-9 **223.** Mathew NT ym. Headache 2005;45:293-307 **224.** Silberstein SD ym. Mayo Clin Proc 2005;80:1126-37 **225.** Diener HC ym. **226.** Diener HC ym. Curr Pain Headache Rep 2007;11:236-40 **227.** Dowson A ym. Circulation 2008;117:1397-404 **228.** Schwerzmann M ym. Catheter Cardiovasc Interv 2007;69:277-84 **229.** Leong MC ym. Int J Cardiol 2013;169:238-43 **230.** Maggioni F ym. **231.** Aubé M. Neurology 1999;53:S26-8 **232.** Sances G ym. Cephalgia 2003;23:197-205 **233.** Silberstein SD. J Headache Pain 2005;6:172-4 **234.** Bloor M ym. Anesth Analg 2013;116:1063-75 **235.** Hutchinson S ym. Headache 2013;53:614-27 **236.** Evans EW ym. **237.** Duong S ym. Can Fam Physician 2010;56:537-9 **238.** Källén B ym. Drug Saf 2011;34:691-703 **239.** Källén B ym. Headache 2001;41:351-6 **240.** Fox AW ym. CNS Drugs 2005;19:465-81 **241.** Scher AI ym. Neurology 2005;64:614-20 **242.** Kurth T ym. JAMA 2006;296:283-91 **243.** Kurth T. Expert Rev Neurother 2007;7:1097-104 **244.** Schürks M ym. BMJ 2009;339:b3914 **245.** Ferro JM ym. Lancet Neurol 2010;9:1085-96 **246.** da Silva ym. **247.** MacGregor EA. Headache 2013;53:247-76 **248.** Harris M ym. Contraception 2009;80:417-21 **249.** Edlow AG ym. Rev Obstet Gynecol 2010;3:55-65 **250.** Sillanpää M. Headache 1983;23:15-9 **251.** Sillanpää M ym. Headache 1996;36:466-70 **252.** Abu-Arefeh I ym. BMJ 1994;309:765-9 **253.** Laurell K ym. Cephalgia 2004;24:380-8 **254.** Kröner-Herwig B ym. Cephalgia 2007;27:519-27 **255.** Anttila P ym. Cephalgia 2002;22:401-8 **256.** Kropp P ym. Neuropediatrics 2013;44:20-4 **257.** Mortimer MJ ym. Cephalgia 1992;12:238-43; discussion 186 **258.** Hämäläinen ML ym. Eur J Neurol 1996;3:528-32 **259.** Hämäläinen ML ym. Neurology 1997;48:103-7 **260.** Lewis DW ym. Headache 2002;42:780-6 **261.** Evers S ym. Neurology 2006;67:497-9 **262.** Uebelhart MA ym. Neurology 1999;52:1507-10 **263.** Winner P ym. Pediatrics 2000;106:989-97 **264.** Ahonen K ym. Neurology 2004;62:883-7 **265.** Winner P ym. Headache 2006;46:212-22 **266.** Hämäläinen ML ym. Neurology 1997;48:1100-3 **267.** Eiland LS ym. Paediatr Drugs 2010;12:379-89 **268.** Fujita M ym. Cephalgia 2014;34:365-75 **269.** Winner P ym. Headache 2002;42:49-55 **270.** Visser WH ym. Headache 2004;44:891-9 **271.** Ahonen K ym. Neurology 2006;67:1135-40 **272.** Ho TW ym. Cephalgia 2012;32:750-65 **273.** Lewis DW ym. Pediatrics 2007;120:390-6 **274.** Rothner AD ym. Headache 2006;46:101-9 **275.** Winner P ym. Headache 2007;47:511-8 **276.** Linder SL ym. Headache 2008;48:1326-36 **277.** Leary PM. Drug Saf 1991;6:171-82 **278.** Kabbouche MA ym. Pediatrics 2001;107:E62 **279.** Brousseau DC ym. Ann Emerg Med 2004;43:256-62 **280.** Trottier ED ym. J Emerg Med 2010;39:166-73 **281.** Derosier FJ ym. Pediatrics 2012;129:e1411-20 **282.** Bonfert M ym. Neuropediatrics 2013;44:3-19 **283.** Winner P ym. Headache 2005;45:1304-12 **284.** Lakshmi CV ym. J Child Neurol 2007;22:829-35 **285.** Lewis D ym. Pediatrics 2009;123:924-34 **286.** Eidritz-Markus T ym. Pediatr Neurol 2012;46:345-9