

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**TRIPTĀNU GRUPAS MEDIKAMENTU APRITES DATU
ANALĪZE 2009. – 2013. GADU PERIODĀ UN MIGRĒNAS
TERAPIJAS IESPĒJU UN EFEKTIVITĀTES IZVĒRTĒJUMS**

MAĢISTRA DARBS

Autore: **Līga Ābola-Eiduka**

Studenta apliecības Nr.: la07007

Darba vadītāja: asoc. prof., Dr. med. Baiba Jansone

RĪGA 2015

ANOTĀCIJA

Mūsdienu pasaulē migrēnas terapijai izmanto kā tradicionālus pretsāpju līdzekļus, tā arī specifiskus pretmigrēnas preparātus no triptānu klases, piemēram, sumatriptānu, eletriptānu vai frovatriptānu.

Maģistra darba mērķis ir apkopot un analizēt pretmigrēnas triptānu grupas medikamentu patēriņu aptieku tīklā „Mana aptieka” par periodu no 2009. līdz 2013. gadam, ar anketēšanas metodi iegūt un apkopot neirologu, un pacientu viedokli par migrēnas terapijas un profilakses metodēm.

Galvenie secinājumi: visplašāk lietotais triptānu klases preparāts ir sumatriptāns (ap 92%), šīs grupas zāļu patēriņš gadu no gada pieaug. Migrēnas pacientu dominējošais vecums ir robežās no 25 līdz 44 gadiem. Gan ārstu, gan pacientu aptaujās norādītais galvenais migrēnas lēkmi provocējošais faktors ir stress. Diemžēl, 29% respondentu neveic profilaktisku nemedikamentozu ārstēšanu un 13% laicīgi neapmeklē ārstu.

Atslēgas vārdi: migrēna, migrēnas aura, migrēnas terapijas metodes, triptāna medikamenti, sumatriptāns.

ABSTRACT

In today's migraine therapy using traditional pain killers or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as specific anti-migraine drugs, such as sumatriptan, eletriptan or frovatriptan.

Aim of the Master's thesis is to collect and analyze the consumption of anti-migraine triptans medicines group in pharmacy network "Mana aptieka" for the period from 2009 to 2013, using the questionnaire method to extract and summarize neurologists and patients' views on migraine treatment and prevention methods.

The main conclusions are: the most widely used class of triptans medicine is sumatriptan (around 92%) of this group of medicines consumption from year to year increases. Migraine patients dominant aged between 25 and 44. Both doctor and patient surveys specified main migraine attack provoking factor is stress. Unfortunately, 29% of respondents do not prophylactic non-medical treatment and 13% do not go to a doctor in time.

Keywords: migraine, migraine aura, migraine therapy, triptan, sumatriptan.

SATURA RĀDĪTĀJS

| | |
|---|----|
| ANOTĀCIJA | 2 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| SATURA RĀDĪTĀJS | 4 |
| APZĪMĒJUMU SARAKSTS | 6 |
| IEVADS | 7 |
| 1. LITERATŪRAS APSKATS | 9 |
| 1.1. Galvassāpju iedalījums..... | 9 |
| 1.1.1. Sāpju iedalījuma veidi..... | 11 |
| 1.1.2. Tensijas jeb saspringuma galvassāpes | 12 |
| 1.1.3. Kūlīšveida jeb klasterveida galvassāpes | 14 |
| 1.1.4. Citas primārās galvassāpes | 15 |
| 1.1.5. Migrēna..... | 15 |
| 1.1.5.1. Migrēnas aktualitāte | 16 |
| 1.1.5.2. Migrēna bez auras | 17 |
| 1.1.5.3. Migrēna ar auru | 18 |
| 1.1.5.4. Bērnības periodiskie sindromi..... | 19 |
| 1.1.5.5. Retinālā migrēna..... | 19 |
| 1.1.5.6. Migrēnas komplikācijas..... | 20 |
| 1.1.5.7. Menstruālā migrēna..... | 21 |
| 1.1.5.8. Migrēnas lēkmes posmi..... | 21 |
| 1.2. Migrēnas rašanās iemesli un darbības mehānismi | 22 |
| 1.3. Migrēnas nemedikamentozā ārstēšana | 28 |
| 1.4. Migrēnas medikamentozā ārstēšana lēkmju kupēšanai..... | 28 |
| 1.4.1. Nespecifiskie pretsāpju preparāti..... | 30 |
| 1.4.2. Dopamīna antagonisti | 37 |
| 1.4.3. Specifiskie pretsāpju preparāti..... | 37 |
| 1.4.3.1. Ergotamīna klases preparāti | 38 |
| 1.4.3.2. Triptānu klases preparāti | 38 |
| 1.4.3.2.1. Triptānu darbības mehānisms | 41 |

| | |
|--|-----|
| 1.5. Migrēnas profilakse..... | 42 |
| 1.5.1. Migrēnas trigeri..... | 43 |
| 1.5.2. Migrēnas profilaksei pieejamās zāles | 43 |
| 2. MATERIĀLI UN METODEDES | 48 |
| 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA | 50 |
| 3.1. Triptānu medikamentu aprites datu apkopojums un analīze | 50 |
| 3.2. Ārstu neirologu aptaujas rezultāti un analīze | 54 |
| 3.2.1. Vispārējā informācija..... | 55 |
| 3.2.2. Migrēnas trigeri un profilakse..... | 58 |
| 3.2.3. Migrēnas lēkmju kupēšana | 62 |
| 3.2.4. Hroniskā migrēna..... | 64 |
| 3.3. Migrēnas pacientu aptaujas rezultāti un analīze..... | 66 |
| SECINĀJUMI | 86 |
| PATEICĪBAS | 87 |
| IZMANTOTĀS LITERATŪRAS AVOTI | 88 |
| PIELIKUMI..... | 95 |
| 1. pielikums. Ārstu neirologu aptaujas anketa..... | 95 |
| 2. pielikums. Migrēnas pacientu aptaujas anketa | 98 |
| 3. pielikums. Triptānu DDD/1000 iedzīvotājiem dienā | 104 |
| DOKUMENTĀRĀ LAPA | 105 |

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

| | |
|----------------|---|
| 5-HT receptors | 5-hidroksitriptamīna receptors |
| CGRP | Kalcitonīna tipa peptīds (<i>Calcitonin gene-related peptide</i>) |
| COX | Ciklooksigenāze |
| DDD | Definētās diennakts deva |
| DHE | Dihidroergotamīns |
| GABA | γ -aminosviestskābe |
| NPL | Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi |
| ZVA | Zāļu valsts aģentūra |
| t.i. | tas ir |
| t.s. | tai skaitā |
| u. c. | un citi |
| utt. | un tā tālāk |

IEVADS

Migrēna ir hroniska saslimšana, kam raksturīgas galvassāpes ar vidēji vai stipri izteiktām unilaterālām lēkmēm. Vārds "migrēna" cēlies no grieķu termina „hemicrania“, kas nozīmē „pusē galvas“. Migrēnas galvassāpes neapdraud cilvēka dzīvību, taču tām ir negatīva ietekme uz dzīves kvalitāti (Borsook D. *et al.*, 2012).

Pirmoreiz migrēna tika minēta aptuveni 3000 gadus pirms mūsu ēras senajos Babilonas rakstos, kuros tika aprakstīts modernai migrēnai ļoti līdzīgs stāvoklis. Arī senie ēģiptieši (1500 g. p.m.ē.) un Hipokrāts (460. gads p.m.ē.) aprakstīja migrēnu. Senajā Ēģiptē migrēnu ārstēja: apsienot lina audumu ap galvu, piesienot mālu krokodila figūriņu, uz lina auduma rakstot dievu vārdus, ar lūgumu palīdzēt slimniekam. Interesanti, bet „dievi” tiešām varēja palīdzēt, jo cieši apsiets audums varēja sniegt asinsvadu sašaurinošo efektu un atvieglot sāpēs. Mūsu ēras otrajā gadsimtā ķīniešu ķirurgs Hua To pirmoreiz mēģināja ārstēt migrēnu ar akupunktūras palīdzību (Borsook D. *et al.*, 2012).

Pasaulē ap 10% cilvēku cieš no migrēnas. Vidēji ap 6-8% vīriešu un 12-14% sieviešu (Lamp C. *et al.*, 2007). Slimības izplatība ir atkarīga no vecuma: no 4% meitenēm līdz 25% sievietēm reproduktīvajā vecumā ar izplatības kritumu pēc menopauzes (Czerwinski S. *et al.*, 2012). Sievietēm, kas cieš no migrēnas, ir išēmiskas triekas rašanās paaugstināts risks, it īpaši sievietēm, kas lieto hormonālo kontracepciju (Blair E. M. *et al.*, 2011). Migrēnas izplatība bērnu un pusaudžu vidū ir ap 8% no visiem galvassāpju reģistrētiem gadījumiem (Leung S. *et al.*, 2013). Migrēnas pacientiem novēro arī glikozes metabolisma traucējumu veidošanos (Cavestro C. *et al.*, 2007). Ņemot vērā diabēta pacientu skaita pieaugumu, migrēnas problēma ir aktuāla arī no šīs slimības aspekta.

Latvijā šī statistika ir līdzīga - kopumā ap 12% iedzīvotāju cieš no migrēnas. Pēdējos gados galvassāpju pacientu vidējais vecums kļūst arvien zemāks. No dažādām galvassāpēm cieš līdz 90% bērnu. Zēniem, parasti pieaugot, galvassāpju problēma samazinās, savukārt meitenēm otrādi – pieaug. Galvassāpju lēkmes vidēji sākas vecumā no 7 līdz 12 gadiem. Bērnu galvassāpju iemesli ir dažādi, pārsvarā tie ir neorganiskas dabas, tikai ap 1.2% bērnu izmeklējumos konstatē anatomiskas patoloģijas, savukārt, galvas smadzeņu audzēji ir vēl retāk, tikai 0.003% gadījumu (Kovaldins A. *et al.*, 2013).

Neirologu pacientu skaits ar sūdzībām par stiprām galvassāpēm pieaug, līdz ar to maģistra darba aktualitāte saistās ar pacientu skaita pieaugumu un sūdzībām par stiprām galvassāpēm.

Neskatoties uz to, ka migrēna tiek pētīta jau ļoti ilgu laiku, zinātnieku uzskati par slimības izcelsmi un darbības mehānismiem vēl joprojām ir atšķirīgi.

Migrēnas terapija ir ne tikai medikamentu lietošana, bet arī dažādu preventīvu pasākumu kopums. Ar specifisku pretmigrēnas preparātu, triptānu, ieviešanu 1989. gadā migrēnas pacientiem parādījās jaunas cerības.

Maģistra darba mērķis ir apkopot un analizēt pretmigrēnas zāļu triptānu grupas medikamentu patēriņu aptieku tīklā „Mana aptieka” 125 aptiekās par periodu no 2009. gada līdz 2013. gadam un ar anketēšanas metodi iegūt un apkopot ārstu neirologu, algologu un pacientu viedokli par migrēnas terapijas un profilakses iespējām.

Maģistra darbā izvirzītie uzdevumi:

1. Pamatojoties uz literatūras datiem raksturot sāpju, galvassāpju un migrēnas veidus, tās rašanas iemeslus un darbības mehānismus, kā arī migrēnas ārstēšanas un profilakses terapiju, medikamentu grupas.
2. Veikt triptānu klases preparātu aprites datu analīzi aptieku tīklā „Mana aptieka”.
3. Izveidot anketu un veikt migrēnas slimnieku un ārstu neirologu, algologu aptauju.
4. Apstrādāt un analizēt pacientu un ārstu aptaujā iegūtos datus.

Maģistra darba mērķa sasniegšanai autore pielieto šādas pētniecības metodes:

1. zinātniskās literatūras analīzi,
2. specifisko migrēnas medikamentu aprites datu analīzi,
3. anketēšanas metodi.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Galvassāpju iedalījums

Saskaņā ar Starptautiskās Galvassāpju biedrības aktuālo galvassāpju klasifikācijas redakciju galvassāpes iedala divās lielās kategorijās, skatīt 1.1.1. tabulu (Baltgaile G., 2006).

1.1.1. tabula

Primāras un sekundāras galvas sāpes (Baltgaile G., 2006)

| Galvassāpes | Izcelsme | Galvassāpju iedalījums |
|----------------------|--|--|
| Primāras galvassāpes | Pacienta anamnēze un diagnostika nepierāda fizisku pataloģiju vai bojājumu | <ol style="list-style-type: none">1. Migrēna2. Saspringuma jeb tensijas galvassāpes3. Kūlīšveida jeb klasterveida galvassāpes4. Citas primāras galvassāpes (piemēram, galvassāpes klepus laikā, trieciena galvassāpes, galvassāpes asociētas ar seksuālām aktivitātēm u.c.) |

| | | |
|------------------------|--|--|
| Sekundāras galvassāpes | Galvassāpes ir citas slimības simptoms, kas ir pierādīts ar anamnēzi vai izmeklējumiem | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ar galvas vai kakla traumu saistītas galvassāpes 2. Ar asinsvadu traucējumiem saistītas galvassāpes 3. Ar neirovaskulāriem intrakraniāliem traucējumiem saistītas galvassāpes 4. Ar medikamentu vai ķīmisku savienojumu lietošanu vai atcelšanu saistītas galvassāpes 5. Ar infekciju izplatīšanos organismā saistītas galvassāpes 6. Ar psihiatriskiem traucējumiem saistītas galvassāpes 7. Ar kraniālo neironu traucējumiem un centrālas ģenēzes sejas neiralģiju saistītas galvassāpes 8. Citas galvassāpes, kraniālas neiralģijas, centrālas vai primāras sejas sāpes |
|------------------------|--|--|

Sekundāro galvassāpju veidu skaits ir daudz plašāks, tabulā ir uzskaitītas tikai biežākās sekundāro galvassāpju grupas.

Daudzi faktori, kurus sauc par riska faktoriem jeb trigeriem, spēj pastiprināt galvassāpes vai izraisīt to biežāku parādīšanos, piemēram, spilgta gaisma vai troksnis, pārtika vai dzērieni u.c..

Šie riska faktori ir atšķirīgi katram galvassāpju veidam, tāpēc ir ļoti svarīgi pareizi un savlaicīgi identificēt sāpes un uzsākt adekvātu ārstēšanu.

1.1.1. Sāpju iedalījuma veidi

Sāpes var iedalīt:

- a) pēc intensitātes: stipras, mērenas, vājas;
- b) pēc sajūtu veida: dedzināšana, tirpšana, pulsācija u.c. (Nelson D., 2013);
- c) pēc parādīšanās biežuma un veida:
 - akūtas sāpes (turpinās līdz trīs mēnešiem, tāpēc vieglāk paciest nekā hroniskās sāpes, bet parasti to intensitāte ir lielāka),
 - hroniskas sāpes (sāpes, kas ilgst vairāk par trīs mēnešiem pēc kārtas vai bieži atkārtojas).

Viens no svarīgākajiem klasificēšanas kritērijiem ir sāpju izcelsme. Pēc izcelsmes sāpes klasificē (Nelson D., 2013):

- a) somatiskās sāpes: muskuļos, locītavās, kaulos, audos, tai skaitā ādā;
- b) viscerālās sāpēs: iekšējos orgānos;
- c) neiropātiskās sāpes: rodas neironu traucējumu vai bojājumu dēļ.

Izdala specifisku sāpju veidu – psiholoģiskas jeb sāpes, kas rodas cilvēka psiholoģisku traucējumu dēļ. Ļoti izplatīts ir mīts, ka cilvēks šādas sāpes iedomājas un patiesībā tās neizjūt. Atklāts, ka šādas sāpes ir, organismā rodas īsts kairinājuma signāls, bet psiholoģisku problēmu dēļ cilvēkam ir pazemināts sāpju panesamības sliekšnis.

Ņemot vērā, ka dažāda veida sāpes ir visbiežākās pacientu sūdzības, tās ir aktuāls pētījuma objekts.

Nesen ir aprakstīta sāpju klasifikācija saskaņā ar to bioķīmisko mehānismu, skatīt 1.1.1.1. tabulu (Kumar S. P. *et al.*, 2011).

1.1.1.1. tabula

Sāpju iedalījums pēc to mehānisma (Kumar S. P. *et al.*, 2011)

| Sāpju veids | Izcelsme | Apraksts |
|-------------------|-------------------------------|--|
| Centrāls jutīgums | Centrāls neirogēns mehānisms. | Sāpes, rodas membrānu paaugstinātas caurlaidības un sinaptiski ierosinātas darbības rezultātā. |

| | | |
|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Perifērs jutīgums | Perifērs neirogēns mehānisms. | Sāpes parādas perifēriālās nervu sistēmas disfunkcijas vai kairinājuma dēļ. |
| Perifēras nocieptīvās sāpes | Perifērs nocieptīvs mehānisms. | Sāpes iniciē nocieptoru kairinājums: gan somatisks, gan viscerāls. |
| Simpatētiskas sāpes | Simpatētisks mehānisms. | Straujas augšupejošas sāpes, kas raksturīgas dažādām traumām. |
| Psiholoģiski kognitīvas sāpes | Psihosociālais mehānisms. | Inducē vai pastiprina psiholoģiskie faktori. Bieži saistīts ar akūtu sāpju pāreju hroniskās. Uz hronisko sāpju fona attīstas psiholoģiskie faktori, kuri nosaka jutīguma sliekšņa pazeminājumu. |

1.1.2. Tensijas jeb saspringuma galvassāpes

Tensijas jeb saspringuma galvassāpes ir saistītas ar dažādu muskuļu saspringumu vai smadzeņu intensīvu darbību. Šis sāpju veids ir viens no izplatītākajiem galvassāpju veidiem. Šādas sāpes inducē dažādu muskuļu grupu saspringums, kā piemēram, kakla un plecu muskuļu, vai arī smadzeņu pārāk intensīva darbība, piemēram, dienas stresa rezultātā.

Saspringuma sāpes iedala (Balgāle G., 2006):

1. Epizodiskas galvassāpes:
 - a) ar perikraniālu muskuļu saspringumu saistītas galvassāpes,
 - b) ar perikraniālu muskuļu saspringumu nesaistītas galvassāpes.
2. Hroniskas galvassāpes:
 - a) ar perikraniālu muskuļu saspringumu saistītas galvassāpes,

- b) ar perikraniālu muskuļu saspringumu nesaistītas galvassāpes,
- c) galvassāpes, kas neatbilst nevienai no divām augstāk minētām grupām.

Saspringuma sāpes klasificē kā epizodiskas sāpes, ja (Balgaile G., 2006):

1. Sāpēs kopumā parādās ne vairāk kā 180 dienas gada laikā un tiek konstatēti vismaz desmit gadījumi, kas atbilst sekojošiem kritērijiem no 2 līdz 4 (skat. zemāk),
2. Galvassāpes ilgst no trīsdesmit minūtēm līdz septiņām dienām.
3. Konstatē vismaz divas no sekojošām sāpju pazīmēm (a – d):
 - a) spiedošs raksturs,
 - b) viegla vai vidēja intensitāte,
 - c) abpusējas,
 - d) nepastiprinās fiziskas aktivitātes laikā.
4. Sāpes atbilst abām zemāk minētām pazīmēm:
 - e) nav nelabas dūšas vai vemšanas,
 - f) nav gaismas vai skaņu jutības vai arī konstatē tikai vienu no šīm fobijām.
5. Ir aktuāla vismaz viena no sekojošām pazīmēm:
 - a) anamnēze un izmeklējumi nepierāda citu patoloģiju vai strukturālu bojājumu,
 - b) ir konstatēta cita patoloģija, bet galvassāpes nav ar to saistītas.

Hroniskas sāpes kā saspringuma sāpes klasificē (Balgaile G., 2006):

1. Sāpēs kopumā parādās vairāk, kā 180 dienas gada laikā un tiek konstatēti vismaz desmit gadījumi, kas atbilst sekojošiem kritērijiem no 2 līdz 4 (skat. zemāk).
2. Konstatē vismaz divas no sekojošām sāpju pazīmēm:
 - a) spiedošs raksturs,
 - b) viegla vai vidēja intensitāte,
 - c) abpusējas,
 - d) nepastiprinās fiziskas aktivitātes laikā.
3. Sāpes atbilst abām zemāk minētām pazīmēm:
 - a) nav vemšanas,
 - b) tiek konstatēta tikai viena no sekojošām pazīmēm:
 - i. nelaba dūša,
 - ii. gaismas jutība (fotofobija),
 - iii. skaņas jutības (fonofobija).
4. Ir aktuāla vismaz viena no sekojošām pazīmēm:

- a) anamnēze nepierāda citu patoloģiju vai strukturālu bojājumu,
- b) izmeklējumi nepierāda citu patoloģiju vai strukturālu bojājumu.

1.1.3. Kūlīšveida jeb klasterveida galvassāpes

Klasterveida galvassāpes pieskaita pie autonomām galvassāpēm. Klasterveida sāpes ir salīdzinoši reta diagnoze, kuras diagnosticē neirologs, skat. 1.1.3.1. tabulu.

1.1.3.1. tabula

Klasterveida galvassāpju veidi un diagnozes kritēriji (Balgaile G., 2006)

| Klasterveida galvassāpju veids | Iedalījums | Diagnozes kritēriji |
|---|--|--|
| Klasterveida galvassāpes | 1. Epizodiskas 2. Hroniskas | 1. Vienpusējas galvassāpes, sejā. 2. Galvassāpju lēkme ilgst līdz vienai vai divām stundām. 3. Konstatēta cita patoloģija, bet galvassāpes nav ar to saistītas. 4. Bieži galvassāpes pavada asarošana no vienas acs un iesnas, var būt konjunktivāla hiperēmija (acs apsārtums). 5. Sezonalitāte (pavasaris, rudens). 6. Vīriešiem biežāk nekā sievietēm, biežāk smēķētājiem. |
| Paroksismāla hemikrānija | 1. Epizodiskas 2. Hroniskas | |
| Īslaicīgas, vienpusējas neiroloģiskas galvassāpju lēkmes ar konjunktīvas hiperēmiju un asarošanu (SUNCT sindroms) | | |
| Iespējamās trigemināda autonomas galvassāpes | 1. Iespējamās klasterveida galvassāpes 2. Iespējama paroksismāla hemikrānija 3. Iespējams SUNCT sindroms | |

1.1.4. Citas primārās galvassāpes

Galvassāpes, kas neatbilst nevienam no augstākminētajiem kritērijiem un nav migrenozas sāpes, attiecināmas pie citām primārām galvassāpēm.

Citas primārās galvassāpes klasificē (Balgaile G., 2006):

1. primāras durošas galvassāpes,
2. primāras galvassāpes klepus laikā,
3. primāras galvassāpes, kas saistītas ar seksuālo dzīvi:
 - a) preorgasma galvassāpes,
 - b) orgasma galvassāpes.
4. hipniskas galvassāpes jeb “modinātājpulksteņa” galvassāpes (kad cilvēks pamostas galvassāpju dēļ vismaz 1 reizi mēnesī),
5. primāras triecienu vai zibensveida galvassāpes,
6. nemitīga hemikrānija (*hemicrania continua*),
7. jaunas ikdienas persistējošas galvassāpes.

Bieži citām primārām galvassāpēm ir organisks un nopietns iemesls.

1.1.5. Migrēna

Migrēna ir pulsējošas, epizodiskas, unilaterālas vai bilaterālas vidējas līdz stipras intensitātes galvassāpes, ar asociētiem simptomiem: sliktu dūšu, vemšanu, jutību pret gaismu vai skaņām. Tas ir neiroloģisks traucējums, kas raksturojas ar atkārtotām dažāda stipruma galvassāpju lēkmēm.

Migrēnas iedalījums (Balgaile G., 2006):

1. migrēna bez auras – raksturīgas spontānas lēkmes bez priekšvēstnešiem;
2. migrēna ar auru – raksturīga dažādu neiroloģisku simptomu parādīšanās pirms lēkmes sākuma (tā sauktie lēkmes priekšvēstneši), tipiska aura ar migrenozām galvassāpēm, tipiska aura ar nemigrenozām galvassāpēm, tipiska aura bez galvassāpēm, ģimenes hemiplēģiska migrēna, sporādiska hemiplēģiska migrēna, bazilāra tipa migrēna.

3. bērības periodiskie sindromi, kas bieži ir migrēnas prekursori – cikliska vemšana, abdomināla migrēna, bērnu labdabīgs paroksizmāls reibonis (*vertigo*).
4. retināla migrēna.
5. migrēnas komplikācijas – hroniska migrēna, persistējoša aura bez migrēnas, migrenoza statuss, migrenoza infarkts, migrēnas inducēta cerebrālas cirkulācijas traucējumu lēkme.
6. iespējama migrēna – ar auru, bez auras, iespējama hroniska migrēna (iespējama migrēna ir galvassāpes, kuras pēc veida izskatās kā migrēna, bet neatbilst visiem vajadzīgiem kritērijiem, vai arī migrēnas pats sākums, kad ir bijušas tikai dažas lēkmes, tāpēc nevar droši teikt, ka tā ir migrēna).
7. migrēna, kas neietver iepriekšminētos kritērijus (migrēna, kas neietver iepriekšminētos kritērijus ir galvassāpes, kuras pilnīgi atbilst migrēnas tipam, bet tā neatbilst kritērijiem, pēc kuriem var pateikt kāda migrēna tā ir, piemēram, ar auru vai bez auras, gadījumos, ja cilvēkam ir gan lēkmes ar auras simptomiem, gan bez).

1.1.5.1. Migrēnas aktualitāte

Regulārās galvassāpes, tai skaitā arī migrēnas lēkmes, ir vienas no visbiežākajiem nervu sistēmas traucējumiem.

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas datiem migrēna ir 19. vietā starp traucējumiem, kas izraisa cilvēku nespēju un sociālus ierobežojumus, ietekmējot dzīves līmeni un kvalitāti (Lampl C. *et al.*, 2007).

Migrēnas sāpes ir intensīvākas nekā saspringuma galvassāpes un tās ir grūtāk izturāmas, kā arī cilvēkam aktivitāšu ierobežojums ir lielāks, līdz ar to migrēnas problēma ir daudz aktuālākā par saspringuma galvassāpju problēmu. Pētījumi liecina, ka darba ražīgums un efektivitāte krīt par 35%, ja darbinieks strādā ar galvassāpēm (Ilķēns G., 2011).

Migrēnu uzskata par pre-eklampsijas un grūtnieču hipertensijas riska faktoru, hipertensīvo traucējumu risks grūtniecēm ar migrēnu anamnēzē ir gandrīz ap 9.1%, toties sievietēm bez migrēnas šis rādītājs ir ap 3.1% (Facchinetti F. *et al.*, 2008).

Ir veikti pētījumi, kas apliecina, ka materniāla migrēna ir priekšlaicīgas bērna piedzimšanas risks (Blair E. M. *et al.*, 2011).

Saskaņā ar nesenu pētījumu rezultātu materniāla depresija un migrēna ir divi neatkarīgi priekšlaicīgu dzemdību riska faktori. Ņemot vērā to, ka migrēna bieži vien izraisa depresiju, topošās mammas ar migrēnu anamnēzē ir dubultriska zonā (Cripea S.M. *et al.*, 2011).

Neskatoties uz to, ka saskaņā ar dažādu pētījumu rezultātiem migrēnas profilaksei izmantotā topiramāta un analogu lietošana grūtniecības laikā nerada nopietnus draudus mātes un bērna veselībai, tomēr šādu zāļu lietošana nav ieteicama (Green M. W. *et al.*, 2012). Līdz ar to grūtnieces ar migrēnu anamnēzē riskē ar savu un bērna veselību gan lietojot profilaktiskās zāles, gan arī izvairoties no to lietošanas.

1.1.5.2. Migrēna bez auras

Migrēnu bez auras (vienkārša migrēna – *hemicrania simplex*) konstatē, ja galvassāpes atbilst zemāk minētajiem kritērijiem (Balgale G., 2006):

1. Ja ir spēkā vismaz viens no zemāk minētiem gadījumiem:
 - a) anamnēze un izmeklējumi nepierāda citu patoloģiju vai strukturālu bojājumu,
 - b) konstatēta cita patoloģija, bet migrēnas lēkme nav ar to saistīta.
2. Konstatētas vismaz piecas lēkmes, kas atbilst zemāk minētiem kritērijiem.
3. Galvassāpes ilgst no 4 līdz 72 stundām.
4. Galvassāpēm konstatētas vismaz divas no sekojošām pazīmēm:
 - a) vienpusēja jeb unilaterāla lokalizācija,
 - b) pulsējošs raksturs,
 - c) vidēja vai stipra intensitāte.
5. Galvassāpes pastiprina fiziska aktivitāte.
6. Galvassāpju laikā ir vismaz viens no zemāk minētiem blakus simptomiem:
 - a) slikta dūša vai vemšana,
 - b) gaismas jutība (fotofobija) un skaņas jutība (fonofobija).

1.1.5.3. Migrēna ar auru

Tipiska aura ar migrēnas galvassāpēm

Migrēnu ar auru konstatē, ja galvassāpes atbilst sekojošām pazīmēm (Balgaile G., 2006):

1. Konstatētas vismaz divas galvassāpju lēkmes, kas atbilst zemāk minētiem kritērijiem no 2 līdz 4 (skat. zemāk).
2. Aurai raksturīga vismaz viena no sekojošām parādībām, bet nav konstatēts kustību vājums:
 - a) atgriezeniski vizuāli pozitīvi (mirgošana, plankumi vai līnijas) un/vai negatīvi (tai skaitā redzes zudumu) simptomi,
 - b) atgriezeniski sensori pozitīvi (duršanas sajūtu kā pēc notirpuma) un/vai negatīvi (nejutīgumu) simptomi,
 - c) atgriezeniski runas traucējumi.
3. Galvassāpju lēkmes atbilst vismaz diviem no sekojošiem kritērijiem:
 - d) homonīmie vizuālie simptomi un/vai unilaterāli sensori simptomi,
 - e) vismaz viens auras simptoms izplatās pakāpeniski ≥ 5 min un/vai vēl viens simptoms izplatās secīgi ≥ 5 min,
 - f) katrs simptoms ilgst ≥ 5 min.
4. Migrēna bez auras sākas auras laikā vai 60 minūšu laikā pēc auras simptomu beigšanās.
5. Nav konstatēts cits galvassāpju iemesls.

Konstatē migrēnu ar auru, ja tiek konstatētas vismaz divas lēkmes, kas atbilst tipiskas auras ar migrēnas sāpēm kritērijiem pie nosacījuma, ka skaidri zināms, ka galvassāpes nav saistītas ar citu iemeslu.

Tipiska aura bez galvassāpēm

Gandrīz pilnībā atbilst tipiskās auras ar migrēnas galvassāpju kritērijiem, izņemot 4. kritēriju, t. i. pēc auras simptomu izbeigšanās galvassāpes neparādās 60 minūšu laikā (Balgaile G., 2006).

Bazilārā migrēna

Ir migrēnas veids ar auru, kuras iemesls ir smadzeņu abu pakauša daļu disfunkcija.

Šādas migrēnas auras simptomi galvenokārt ir vizuāli, tas ir izskaidrojams ar to, ka šajā smadzeņu daļā atrodas redzes centrs (Davidoff R.A., 2002).

Sporādiska hemiplēģiska migrēna un ģimenes hemiplēģiska migrēna

Sporādiska hemiplēģiska migrēna ir migrēnas ar auru veids, kuram ir raksturīgs pilnīgi atgriezenisks kustību vājums ar nespēku un vismaz vēl viens klasiskais auras simptoms, turklāt neiroloģiskie traucējumi, arī atgriezeniski, var turpināties līdz nedēļai.

Hemiplēģiskas migrēnas patofizioloģija nav skaidri zināma. Ir hipotēzes, ka to izraisa jonu transportu kodējošo CACNA1A, ATP1A2 un SCN1A gēnu mutācija, ar to var izskaidrot ģimenes hemiplēģisko migrēnu. Šī mutācija ietekmē membrānu polarizāciju. Membrānai ir zemāks depolarizācijas sliekšnis un līdz ar to paaugstināta neiroloģiska uzbudināmība (Schwedt T. J. *et al.*, 2014).

1.1.5.4. Bērnības periodiskie sindromi

Migrēna ir visbiežāk sastopams akūtu un atkārtojamu galvassāpju sindroms bērnu un pusaudžu vidū. Kaut gan migrēna var attīstīties visos vecumos, aptuveni 50% gadījumu pirmā lēkme notiek līdz 20 gadiem. Bērniem ar migrēnu ir dažādu traucējumu parādīšanās paaugstināts risks, it īpaši depresijas un emocionālas attīstības traucējumu (Leung S. *et al.*, 2013).

1.1.5.5. Retinālā migrēna

Samērā rets migrēnas veids, kas ir saistīts ar sāpju uzliesmojumiem, kurus pavada monokulāri redzes traucējumi un pat aklums, kas var parādīties vienlaicīgi ar migrenozām sāpēm vai arī pacientiem ar migrēnu anamnezē. Retinālas migrēnas diagnostiskie kritēriji ir vismaz 2 lēkmes ar pilnīgi atgriezeniskiem monokulāriem pozitīviem un/vai negatīviem vizuāliem simptomiem, kurus pavada galvassāpes, kas atbilst migrēnas bez auras kritērijiem (Grosberg B.M. *et al.*, 2006).

1.1.5.6. Migrēnas komplikācijas

Hroniska migrēna

Migrēna pēc būtības ir hronisks traucējums jeb slimība ar periodiskām jeb epizodiskām lēkmēm. Hroniskās migrēnas gadījumā, kuru uzskata par epizodiskās migrēnas komplikāciju, lēkmes notiek 15 vai vairāk dienas mēnesī vismaz trīs mēnešus pēc kārtas. Hroniskas migrēnas izplatība ir 1.3% līdz 2.4%. Epizodiskā migrēna progresē līdz hroniskai vidēji 2% cilvēku, kuri cieš no epizodiskas migrēnas. (Ashina S., 2012).

Persistējošā aura bez migrēnas

Migrēnas auru var definēt kā neiroloģisku traucējumu, kas parādās pirms vai migrēnas lēkmes laikā. Migrēna ar auru bez migrenozām galvassāpēm, kas ir maz izplatīta. Šis veids biežāk sastopams sievietēm (3%) nekā vīriešiem (1%). Daži pacienti cieš no neizskaidrojamiem persistējošiem vizuāliem negatīviem un pozitīviem simptomiem (Lim J. *et al.*, 2014).

Migrenozs statuss

Migrenozs statuss (*status migrainosus*) ir migrēnas komplikācija, kurai ir raksturīgas ļoti garas galvassāpju lēkmes > 72 stundām ar vai bez auras. Statistiskie pētījumi parādīja, ka aptuveni 20% no migrēnas pacientiem ir bijušas lēkmes garākas par 72 stundām. Šādas lēkmes ļoti vāji reaģē uz terapiju. Tās patofizioloģijas mehānisms nav pilnīgi noskaidrots. Neskatoties uz to ir vairāki riska faktori, kuri atzīti par migrenozā statusa trigeriem: emocionāls stress, medikamentu pārmērīga lietošana, depresija, trauksmes sajūta, kā arī profilaktisku pasākumu neveikšana (Gentile S. *et al.*, 2009).

Migrenozs infarkts un migrēnas inducēta cerebrālas cirkulācijas traucējumu lēkme

Vairāku pētījumu rezultāti rāda, ka migrēna un asinsrites traucējumu inducēta lēkme ir savstarpēji saistīti. Panākumi migrēnas patofizioloģijas pētījumos parāda saikni starp migrēnu un cerebrālo lēkmi. Cilvēkiem, kuri cieš no migrēnas, išēmisko lēkmju risks ir divas reizes lielāks. Pētījumos secināts arī, ka išēmiskas triekas risks ir augstāks cilvēkiem, kas cieš no migrēnas ar

auru, nekā cilvēkiem, kuriem ir migrēna bez auras. Augstāks risks ir jaunām sievietēm smēķētājām vai kuras lieto hormonālus kontracepcijas līdzekļus (Kurth T. et. al, 2012).

Daudzi pētījumi apstiprina, ka migrēna ar auru ir išēmiskas galvas smadzeņu triekas riska faktors (Muhammed J. *et al.*, 2014).

1.1.5.7. Menstruālā migrēna

Aptuveni pusei no sievietēm attīstās menstruālā migrēna, kas sākas divas trīs dienas pirms menstruācijām, šo migrēnas veidu izraisa estrogēna līmeņa pazemināšanās. Lēkmes var sākties pirms, pēc vai cikla vidū. Izdala menstruālu migrēnu un uz menstruāciju attiecinātu migrēnu, abi migrēnas veidi progresē ar pacientu vecumu (Vetvik K. G. et.al., 2010).

1.1.5.8. Migrēnas lēkmes posmi

Migrēnas lēkme sastāv no vairākiem posmiem, skat. 1.1.5.8.1. tabulu (Davidoff R.A., 2002):

1.1.5.8.1. tabula

Migrēnas lēkmes posmi

| Migrēnas lēkmes posms | Apraksts |
|-----------------------|---|
| Prodroms | Izjūt aptuveni dienu pirms auras simptomu parādīšanās; raksturojas ar neadekvātu reakciju uz smakām, skaņām; paaugstinātu uzbudinātību vai otrādi vājumu un nespēju koncentrēties. |
| Aura | Simptomi (runas traucējumi, halucinācijas, redzes problēmas u.c.) parādās ne vairāk kā vienu stundu pirms galvassāpju sākuma. |
| Galvassāpes | Dažādas intensitātes unilaterālas vai bilaterālas pulsējošas galvassāpes, kas var ilgt līdz 72 stundām, ar pavadošiem simptomiem: slikta dūša, vemšana, fotofobija vai fonofobija u.c.. |

| | |
|-----------|--|
| Atlabšana | Normāla fizioloģiska stāvokļa atjaunošanās, kur viena no pirmajām pazīmēm ir ēstgribas atjaunošanās. |
|-----------|--|

Atsevišķi izdala galvassāpes bērniem un pusaudžiem, sīkāk nav apskatītas.

Nosacīti primāras galvassāpes var atšķirt pēc to lokalizācijas, skatīt 1.1.5.8.1. attēlu.



1.1.5.8.1. att. Primāru galvassāpju lokalizācija (modificēts, Jēgere D.)

Tensijas sāpes parādās pieres zonā un izplatās pa apli, bieži vien skar arī kakla un plecu rajonu. Klasterveida sāpes skar tikai atsevišķas nelielas zonas, visbiežāk acu zonu. Migrēnas galvassāpes parasti skar tikai vienu galvas pusi.

1.2. Migrēnas rašanās iemesli un darbības mehānismi

Migrēnas patoloģijas fizioloģija ir acīmredzami saistīta ar smadzeņu fizioloģijas traucējumiem, kaut gan joprojām nav līdz galam izpētīts ne slimības rašanās iemesli, ne darbības mehānisms (Borsook D. *et al.*, 2012).

Agrāk migrēnu uzskatīja par cerebrālo vaskulāro spazmu (galvas smadzeņu asinsvadu spazmu) un vēl joprojām daudzi zinātnieki atbalsta šo teoriju.

Eksistē daudzas teorijas, kas postulē migrēnas saistību ar dažādiem neiroloģiskiem vai vaskulāriem traucējumiem, piemēram, ar kriptogēno insultu (Guo Z.-N. *et al.*, 2014).

Neskatoties uz problēmas aktualitāti, migrēna arī mūsdienās ir nepietiekami savlaicīgi diagnosticēta un adekvāti ārstēta (Aamodt A. H. *et al.*, 2008).

Šobrīd aktuālākā migrēnas mehānismu teorija postulē, ka migrēnas lēkme ir divu komponentu process, kurā iesaistīti gan vaskulāras dabas faktori, gan neiroģenētiskas dabas faktori. Migrēnas lēkme ir īslaicīga galvas smadzeņu asinsvadu krīze, kuras attīstības viena no vadošām lomām pieder serotonīnam. Serotonīns ir neurotransmiters (5-hidroksitriptamīns, 5-HT), kuram ir nozīme, tādos procesos kā agresijas, trauksmes sajūtas rašanās, libido, miega kontrole, ēstgribas, sāpju uztveres kontrole, kā arī regulē endokrīnas, elpošanas, gastrointerālas un kardiovaskulāras sistēmas darbību. Preparāti, kuri ietekmē serotonēģisko sistēmu ir efektīvas zāles, kuras izmanto migrēnas un citu sāpju, kā arī apsēstību ārstēšanai (Vignir Isberg V. *et al.*, 2013).

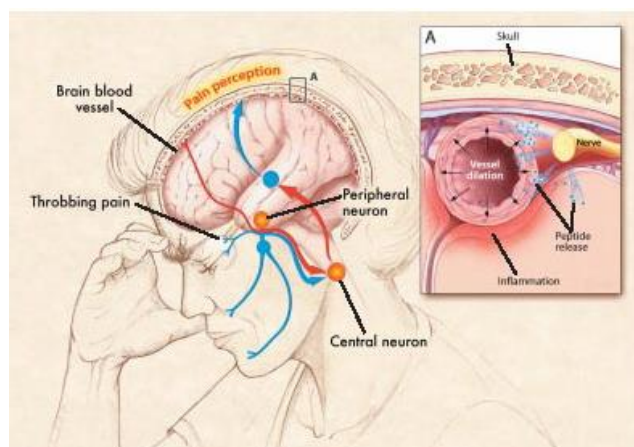
Tiek uzskatīts, ka migrēnas slimniekiem novērojams serotonīna metabolisma deficīts. Starpposmā starp migrēnas lēkmēm trombocītu serotonīna aktivitāte ir pazemināta, bet lēkmei tuvojoties, tā aktivitāte pieaug. Sākoties lēkmei daļa trombocīti sabrūk un izdala asins plazmā milzīgu daudzumu brīva serotonīna. Smadzeņu asinsvados ir 5-HT-1 receptori, kuri reaģē uz serotonīna paaugstinātu daudzumu asinīs. Sīkākie asinsvadi reaģē sašaurinoties, tādējādi attīstās smadzeņu išēmija, kas izraisa auras simptomus.

Serotonīns relatīvi ātri tiek izvadīts no organisma ar urīnu, tāpēc tā koncentrācija asinīs strauji krīt, asinsvadi sāk paplašināties (dilatācijas fāze), bet pārsvarā tikai ekstrakraniālie asinsvadi, līdz ar to paaugstinās asinsvadu apvalka transparence jeb spēja laist cauri dažādas bioķīmiskās vielas, kas tai skaitā spēj izraisīt sāpju sindromu (piemēram, prostoglandīni u.c.). Tās vielas kairina receptorus, kas provocē deģeneratīvu jutīgumu un sāpes. Tāpēc migrēnas lēkmi var aprakstīt ar intrakraniālo asinsvadu sašaurināšanos ar sekojošo ekstrakraniālo asinsvadu paplašināšanos, kas arī izraisa stiprās sāpes. Sāpes pastiprina asinsvadiem blakusesošo audu tūska un paplašināto trigeminālās neironu sistēmas asinsvadu receptoru asinsvadu kairinājums.

Smadzeņu garozas asinsvadi tiek pastiprināti pētīti, lai izzinātu migrēnas patofizioloģijas mehānismus. Tika konstatēts, ka ietekmējot galvas smadzeņu asinsvadu sistēmu, tiek izraisītas migrēnai līdzīgas sāpes. Šobrīd migrēnas terapijas sastāvdaļa ir vazokonstriktoru jeb triptānu lietošana.

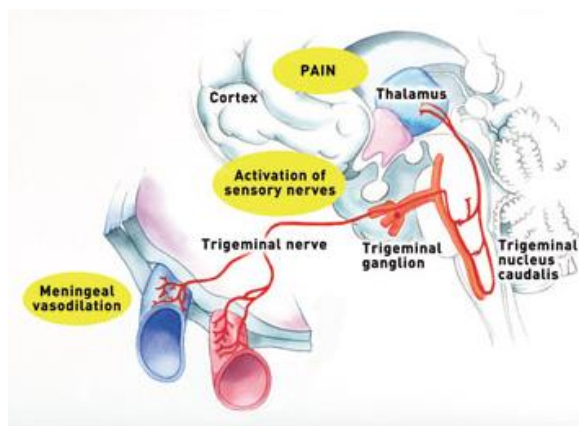
Pēdējos gados parādījās daudz pieņēmumu un hipotēžu, kas apšaubā hipotēzi par migrenoza sāpju izcelsmi kā reakciju uz galvas smadzeņu asinsvadu dilatāciju, piemēram, ne visi vazodilatatori izraisa migrēnas tipa galvassāpes. Tika veikti magnētiskās rezonanses izmeklējumi migrēnas lēkmes laikā, tajos netika konstatēta asinsvadu dilatācija, taču neizslēdz iespējamu durālo vidējās meningeālās artērijas asinsvadu dilatāciju. Pat ja durāli asinsvadi ir tikai blakusparādība, tiem var būt svarīga loma migrēnas patofizioloģijā, attiecīgi tiek postulēta vazomotoro receptoru agonistu vai antagonistu iespējams pretmigrēnas potenciāls, vismaz kraniālu sāpju novēršanā migrēnas lēkmes laikā. Pieņemot šo faktu, to var izskaidrot ar kofeīna pozitīvu efektu. Kofeīns ir vazomotoro receptoru – adenozīna receptoru antagonists. Tiek uzskatīts, ka kofeīnam piemīt citu pretsāpju līdzekļu efekta pastiprinoša iedarbība, kā arī kofeīnam pašam tiek piedēvēts pretsāpju efekts, kas darbojas kā tiešais analģētiķis, paaugstinot nociceptīva jutīguma robežu, pie tam kofeīnam izvadoties no organisma bieži vien konstatē sāpju atjaunošanos, līdz ar to sāpju atkārtošanos var saistīt ar kofeīna koncentrācijas kritumu organismā (Haanes K.A. *et al.*, 2014).

Bieži norādīta ir ideja par kalcija kanālu mutāciju, kas izraisa centrālās nervu sistēmas neironu nestabilitāti un attīsta šo neironu spēju izraisīt migrēnas lēkmes. Kā viens no migrēnas attīstības mehānismiem iespējamiem posmiem ir trigeminovaskulārās sistēmas aktivācija ar sekojošu CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) atbrīvošanu un TNC (trigeminal nucleus caudalis) aktivāciju un sāpju iniciēšanu, skatīt 1.2.1. attēlu.



1.2.1. att. Migrēnas sāpju iniciēšanas mehānisms (Matta G.M. *et al.*, 2013)

Periferālā trigeminovaskulārā sistēma sastāv no jutīgām trigeminālo gangliju šķiedrām, kas ir saistīti ar asinsvadu dilatācijas mehānisma ierosināšanu, skatīt 1.2.2. attēlu.



1.2.2. att. **Trigeminālās sistēmas aktivācija** (Matta G.M. *et al.*, 2013)

Viens no lielākiem izaicinājumiem migrēnas patofizioloģijas noskaidrošanā ir migrēnas simptomu izcemes izprašana. Migrēnas patofizioloģijas mehānismā ir iesaistīti gan perifēriālie nervi, gan centrālās nervu sistēmas trigeminovaskulārās sistēmas neironi. Centrālās nervu sistēmas jutīgums nosaka galvassāpes, savukārt, galvas smadzeņu garozas izplešanās depresija (cortical spreading depression) nosaka auras simptomu parādīšanos. Smadzeņu garozas izplešanās depresija aktivē trigeminovaskulārus ceļus, līdz ar to vairākas terapijas metodes ir ļoti efektīvas akūtu migrēnas lēkmju ārstēšanā (kuras spēj ietekmēt kādu no augstāk aprakstītiem procesiem), bet ir mazāk efektīvas hroniskas migrēnas ārstēšanā, jo nav zināma procesa iniciēšanās.

Nav zināms, kāpēc, bet elektrolītu apmaiņa smadzeņu garozas asinsvadu izplešanās laikā traucēta. Pētnieki izsaka hipotēzi, ka, ņemot vērā iespējamu trīs gēnu, kas kodē jonu apmaiņu jeb transportu mutāciju (kura izraisa ģimenes hemiplēģisku migrēnu), smadzeņu K^+/Na^+ homeostāze ir traucēta: K^+ koncentrācija ir paaugstināta, savukārt, Na^+ koncentrācija pazemināta migrēnas auras laikā, tad Na^+ koncentrācija pieaug un ir paaugstināta migrēnas galvassāpju laikā, un tieši paaugstināta Na^+ koncentrācija izraisa neironu uzbudināmību. Homeostāzes traucējumu iemeslu pētnieki attiecina pie ģenētiskām izmaiņām, kas skar Na^+ , K^+ , ATF - fāzes transportiera (NKAT) regulatorus, paaugstinot homeostāzes traucējumu risku. NKAT aktivitātes svārstības pāri normas robežām izraisa neiroloģisku un vazomotoru efektu. Zemākas aktivitātes gadījumā paaugstinās K^+ koncentrācija, neironi depolarizējas, izraisot auras simptomus. Paaugstinātas aktivitātes gadījumā paaugstinās Na^+ koncentrācija un neironu uzbudināmība, izraisot migrēnas galvassāpes (Harrington M. G. *et al.*, 2010).

Migrēnas slimniekiem migrēnas lēkmes laikā konstatētas pakauša un deniņu smadzeņu daļas struktūras anomālija. Anomālijas ir smadzeņu vazogēna oedema, kas parasti ir asins

izplūdums, kas akumulējas ap neironiem. Lielāks oedemu skaits ir smadzeņu baltajā vielā, kā arī novērots palielināts ūdens un Na⁺ daudzums un samazināts K⁺ daudzums starpšūnu telpā. Anomālijas ir konstatētas pacientiem ar hemiplēģisku, sporādisku un bazilāru migrēnu, kā arī ar migrēnu ar auru un pacientiem ar migralepsiju (migrēna un epilepsija) (Gentile S. *et al.*, 2009).

Saskaņā ar magnētiskās rezonanses izmeklējumu rezultātiem nesen tika izvirzīta teorija, ka migrēnas rašanās mehānisms var būt saistīts ne tikai ar CGRP, serotonīna atbrīvošanos un trigeminovaskulārās sistēmas aktivāciju, bet arī apslēptām smadzeņu malformācijām. Pētot šo pieņēmumu tika veikts eksperimentāls pētījums, kurā piedalījās 27 migrēnas slimnieki un 27 kontrolobjekti, kuriem līdz tam brīdim netika konstatēta migrēna. Pārbaužu laikā eksperimenta dalībniekiem veica magnētiskās rezonanses izmeklējumu. To laikā tika konstatēts, ka salīdzinājumā ar kontrolgrupas rezultātiem migrēnas slimniekiem ir samazināts pelēkas vielas daudzums konkrētos smadzeņu garozas apgabalos, kuri ir iesaistīti sāpju rašanās mehānismā. Acīmredzami iegūtie rezultāti varētu būt par pamatu jaunām migrēnas izcelsmes mehānisma teorijām, bet pētījumā piedalījās pārāk maz cilvēku, lai izteiktu kaut kādas hipotēzes, tāpēc šo pētījumu nevar no zinātnes viedokļa uzskatīt par pārliecinošu pierādījumu (Valfre W. *et al.*, 2008).

Pētot migrēnas iespējamo ģenētisko pamatu, tika veikti dvīņu ģenētiska materiāla pētījumi, kuru rezultātā konstatēja, ka migrēnas rašanās iemesls nav viennozīmīgi saistīts ar ģenētiskiem faktoriem. Tas ir dažādu faktoru komplekss. Šo patoloģiju izraisa gan ģenētiskie faktori, gan dzīves apstākļi, gan citi faktori. Ir grūti novērtēt kāda no faktoriem īpatsvaru traucējumos, bet ģimeņu anamnēzes pētījumi rāda, ka, ja kāds no pirmās pakāpes radniekiem cieš no migrēnas, tad saslimšanas risks ir paaugstināts (Piane M. *et al.*, 2007).

Mūsdienās notiek daudz pētījumu ar mērķi noskaidrot migrēnas rašanās iemeslus vai to provocējošos faktorus.

Migrēna ir traucējums, kas ietekmē cilvēka dzīves kvalitāti un viņa sociālo lomu sabiedrībā.

Sievietēm, kuras cieš no migrēnas, ir 36% lielāks depresijas attīstības risks. Pie šāda secinājuma nonāca pētnieki apkopojot Bostonā veiktā pētījuma rezultātus, kuros piedalījās 36 154 sievietes bez depresijas pazīmēm un bez depresijas anamnēzē, no šīm sievietēm 6 456 cieš no migrēnas. Bieži vien depresijas blakusparādības ir migrēna, trauksmes sajūta, miega traucējumi un kairinātas zarnas sindroms. Kaut gan depresiju nevar uzskatīt par migrēnas triggeri, tomēr par provocējošo faktoru gan (Kurth T. *et al.*, 2012).

Saskaņā ar Norvēģijā veiktā pētījuma rezultātiem galvassāpes var būt saistītas ar pazeminātu D vitamīna līmeni asinīs. Šajā pētījumā piedalījās 11 614 cilvēki, no kuriem 725 cilvēkiem ir bijušas migrēnas lēkmes, bet vēl 3 336 atzina, ka viņi cieš no cita veida galvassāpēm. Apkopojot pētījuma rezultātus, pētnieki nonāca pie secinājuma, ka tikai cita veida galvassāpes (nemigrenozas) var būt saistītas ar zemu D vitamīna līmeni asinīs (Kjærgaard M. *et al.*, 2012).

Pētījumi rāda, ka pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu ir par 81% lielāks epizodiskas migrēnas izcelšanās risks. Saskaņā ar pētījuma rezultātiem gan sievietēm, gan senioriem (cilvēkiem vecākiem par 50 gadiem), gan jauniem cilvēkiem ar palielinātu ķermeņa masu epizodiskas migrēnas saslimšanas risks ir paaugstināts (International Headache Congress, 2013).

Patentforamenoale ir viens no visbiežāk konstatētiem blakus simptomiem vai komplikācijām, kura saistīta ar migrēnu un it īpaši ar migrēnu ar auru. Šo komplikāciju novēro līdz 60% gadījumos. Saistība starp abām slimībām ir skaidri pierādīta, bet jākonstatē, ka *Patentforamenoale* operatīva ārstēšana neizārstē migrēnu, tāpēc jāsecina, ka šīs slimības tomēr izraisa dažādi faktori un tām ir dažādi bioķīmiskie mehānismi (Tepper S. J. *et al.*, 2007).

Veikti daudzi pētījumi, lai noskaidrotu migrēnas un migrenoza infarkta saistību. Migrenozo infarktu pieskaita pie auras simptomu komplikācijām. Biežāk smadzeņu infarktu komplikāciju konstatē smēķētājiem vai hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietotājiem līdz 45 gadiem.

Kopumā migrēnu izraisošus faktorus var nosacīti iedalīt četrās lielās grupās, skatīt 1.2.1. tabulu (Davidoff R. A., 2002):

1.2.1. tabula

Migrēnu izraisošie faktori

| Migrēnu izraisošie faktori | Piemēri |
|----------------------------|---|
| Apkārtējās vides faktori | Laika apstākļi, stipras fizikālās iedarbības (skaļa skaņa, spilgta gaisma, stipra smarža), pārmērīgs aukstums vai karstums. |
| Fiziskie faktori | Pārmērīga fiziska slodze, nogurums, miega trūkums, dažāda veida sāpes (zobu, kaulu u.c.), klimatiskas joslas maiņa (ceļojumi). Viens no galvenajiem faktoriem šajā grupā ir smēķēšana, konstatēts, ka smēķēšana paaugstina ne tikai migrēnas risku, bet arī migrēnas komplikācijas risku. |

| | |
|-----------------------|---|
| Emocionālie faktori | Stress, depresijas, uztraukums vai trauksmes stāvoklis, kā arī dažādi garīgie traucējumi. |
| Beheiviorālie faktori | Uzturs, hormonālu zāļu lietošana (hormonālo kontracepcijas līdzekļu), alkohola vai narkotisku vielu lietošana, kofeīna pārmērīga lietošana, menstruācijas u.c.. |

1.3. Migrēnas nemedikamentozā ārstēšana

Nemedikamentozās migrēnas ārstēšanas metodes ir pasākumu kopums, kas ir saistīts ar pacienta dzīves stilu un pieradumu maiņu, ar mērķi izvairīties no migrēnas triggeriem vai minimizēt to risku izraisīt migrēnas lēkmi. Pie šādiem pasākumiem pieder: stresa menedžments, regulāra ēšana, kvalitatīvs miegs, fiziskās aktivitātes, fizioterapija un kofeīna, alkohola, sieru, nitrītu, nātrija glutamāta u.c. minimizēšana uzturā. Konkrētu pasākumu kopums tiek piemeklēts katram pacientam individuāli (Roceanu A. *et al.*, 2014).

Ļoti bieži ārsti iesaka pacientiem izmēģināt akupunktūru sāpju sindroma mazināšanai vai noņemšanai. Akupunktūra gadsimtiem tika izmantota Ķīnā galvassāpju ārstēšanai. Veikti vairāki pētījumi, kas pierāda akupunktūras efektivitāti migrēnas ārstēšanā (Ying L. *et al.*, 2009).

1.4. Migrēnas medikamentozā ārstēšana lēkmju kupēšanai

Migrēnas rašanās un darbības mehānismi nav pilnīgi izpētīti, tāpēc arī nav iespējams noteikt vienu viennozīmīgi efektīvāko aktīvo vielu klasi.

Par pozitīvu jeb veiksmīgu migrēnas terapiju uzskata šādu pasākumu kompleksu, kas nodrošina:

- a) migrēnas lēkmju skaita samazinājumu vismaz par 50%,
- b) ļoti intensīvu lēkmju skaita un biežuma samazinājumu,
- c) lēkmju ilguma samazinājumu.

Migrēnas ārstēšanas mērķis ir akūtā stāvokļa simptomu samazināšana un turpmāko lēkmju profilakse. Lielākoties migrēnas lēkmju apstādināšanai izmantotie līdzekļi atvieglo tikai galvassāpes, jo prodroms, auras vai citi simptomi izzūd paši (Gordon N. *et al.*, 2015).

Pretsāpju zāles ir lietojamas vāju līdz vidēju lēkmju laikā un pirmo simptomu novēršanai. Stipru un ilgstošu lēkmju ārstēšanai lieto specifiskus pretmigrēnas preparātus. Stipru lēkmju gadījumā jāvērsas pie ārsta vai tuvākās slimnīcas uzņemšanas nodaļā, jo stacionārā var intravenozi ievadīt DHE preparātus vai sumatriptānu subkutāni, kas ļauj ātri apturēt lēkmi un samazināt sāpes. Ja šī terapija izrādās neefektīva, tad lieto dopamīna antagonistus. Ja lēkmes, neskatoties uz terapiju, atkārtojas, sāpju sindroms nepāriet, ir iespējama pacienta hospitalizācija. Parasti šādās situācijās vairākas dienas (3-4) ievada intravenozi DHE preparātus kopā ar citām nepieciešamām zālēm (piemēram, antimigrēniskās zāles).

Bieži vien ir samērā grūti noteikt medikamentozo terapiju pacientam ar galvassāpēm, jo ir grūti noteikt precīzu diagnozi, jo migrēnu bez auras un vienkārši epizodiskās galvassāpes klīniski atšķirt ir ļoti grūti. Zinātnieku aprindās arvien populārāks kļūst jautājums, vai migrēna ar auru un bez auras ir viena un tā pati slimība, daudzi uzskata, ka tās ir divas atšķirīgas neiroloģiskās problēmas, kuras ģenētiski nav saistītas savā starpā.

Dažādiem pacientiem ir atšķirīgs sāpju sliekšnis, un ir grūti objektīvi novērtēt sāpju stiprumu un blakus simptomu intensitāti, ir atšķirīga placebo izturība un atšķirīgi dzīves apstākļi, tādējādi objektīva terapiju izvērtēšana ir sarežģīta. Bieži vien migrēnas terapijas efektivitāte ir atkarīga no pacienta psiholoģiskā stāvokļa, nevis no neirologa pieredzes jeb zāļu efektivitātes. Migrēnas terapijai tiek lietotas modernās specifiskās pretmigrēnas zāles un klasiskās pretsāpju zāles un to kombinācijas.

Visas zāles, ko lieto migrēnas terapijā, var iedalīt 4 lielās grupās:

1. Nespecifiskie pretmigrēnas preparāti:
 - a) nenarkotiskie pretsāpju līdzekļi, bez pretiekaisuma darbības: paracetamols
 - b) NPL: ibuprofēns, diklofenaks u.c.
 - c) dopamīna antagonistu: hlorpromazīns u.c.
 - d) citi preparāti: botulīna toksīns, Ginkgo Bilobas preparāti
2. Specifiskie pretmigrēnas preparāti:
 - a) DHE klases preparāti (Latvijā netiek izmantoti)
 - b) triptānu klases preparāti: sumatriptāns

1.4.1. Nespecifiskie pretsāpju preparāti

Acetaminofēns (*acetaminophen, paracetamol*) un kodeīns (*codeine*) tiek lietoti migrēnas sāpju samazināšanai lēkmju laikā. Putojošo tablešu zāļu forma ir efektīvāka par tablešu zāļu formu, jo putojošā tablete tiek absorbēta daudz ātrāk un efekts iestājas ātrāk. Tā kā migrēnas lēkmju laikā bieži vien tiek novērota kuņģu zarnu trakta stāze, zāles, kas uzlabo kuņģu zarnu trakta peristaltiku, pastiprina pretsāpju zāļu efektivitāti (Welch K. M. A., 1993). Stiprās vemšanas jeb sliktās dūšas gadījumā lieto pretsāpju zāles un zāles pret vemšanu supozitoriju formā.

1.4.1.1. tabula

Pretsāpju līdzekļu ieteicamās devas (Welch K. M. A., 1993)

| Zāļu nosaukums | Deva, mg |
|----------------|----------|
| Paracetamols | 500 |
| Kodeīns | 60 |

Paracetamols ≥ 500 mg un to kombinācijas ar kofeīnu, kodeīnu vai aspirīnu pārstāvētas Latvijas tirgū ļoti plaši: 42 preparātos (ZVA, 2015).

Daudzos pretsaukstēšanās preparātos paracetamols tiek izmantots kā pretiekaisuma un temperatūru pazeminošs līdzeklis un bieži tiek kombinēts ar C vitamīnu un fenilefrīna (*phenylephrini*) vai pseudoefedrīna (*pseudoephidrini*) atvasinājumiem, piemēram, *Coldrex* karstie dzērieni, *Gripofleks* pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, *Grippostad* pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, *Theraflu* pulveri iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai) (ZVA, 2015). Šie līdzekļi nav domāti migrēnas ārstēšanai, bet tajos ietilpst pietiekama paracetamola deva, lai atvieglotu galvassāpes, tāpēc, tos var izmantot ārkārtas gadījumos, ja nav pieejamas citas zāles pie nosacījuma, ka pacientam nav vemšanas. Šie preparāti ir bezrecepšu zāles.

Pretsāpju līdzekļi, kurus izmanto migrēnas terapijai un kuri ir pieejami Latvijā (ZVA, 2015) ir uzskaitīti 1.4.1.2. tabulā.

Pretsāpju līdzekļi, kurus izmanto migrēnas lēkmju kupēšanai (ZVA, 2015)

| Aktīvā viela | Preparāts | | Lietošanas indikācijas |
|--|-----------------------------------|--|--|
| | Recepšu | Bezrecepšu | |
| paracetamols | | <i>Effergal</i> 500 mg putojošas tbl. <i>Febridol</i> 500 mg tbl. <i>Gripostad</i> 600 mg pulveris <i>Pamol</i> 500 mg apv. tbl. <i>Panadol optizorb</i> 500 mg apv. tbl. <i>Paracetamol</i> - Grindeks 500 mg tbl. <i>Paracetamol Actavis</i> 500mg tbl. <i>Paracetamol Sopharma</i> 500 mg tbl. <i>ParaFlux</i> 500 mg tbl. <i>Paramax Rapid</i> 1000 mg tbl. <i>Paramax Rapid</i> 500 mg tbl. | Izmanto vāju līdz vidēju galvassāpju un migrēnas lēkmju ārstēšanai |
| paracetamols un kofeīns | | <i>Panadol Extra</i> optizorb 500 mg/65 mg <i>Paramax Extra</i> 500 mg/65 mg | Izmanto vāju līdz vidēju galvassāpju un migrēnas lēkmju ārstēšanai |
| paracetamols, kodeīns un kofeīns vai paracetamols un kodeīns | <i>Ultracod</i> 500 mg/30 mg tbl. | <i>Co-Codamol</i> 500 mg/8 mg tbl. <i>Solpadeine</i> 500 mg /8 mg /30 mg tbl. | Izmanto stipru galvassāpju un migrēnas lēkmju ārstēšanai |
| paracetamols aspirīns un kofeīns | | <i>Ascophen P</i> tbl. <i>Citramons forte</i> tbl. <i>Citramon P</i> tbl. <i>Ol-askofēns</i> tbl. | Izmanto vidēju līdz stipru galvassāpju un migrēnas |

| | | | |
|--|---|--|-----------------------------|
| | | | lēkmju ārstēšanai |
| paracetamols un tramadols (<i>tramadoli</i>) | <i>Doreta 75</i> mg/650 mg apv. tbl. <i>Zaldiar 37.5</i> mg/325 mg apv. tbl. | | Lieto ārkārtas gadījumos |

Daudzi narkotiskie pretsāpju līdzekļi tiek lietoti akūtu migrēnas stāvokļu ārstēšanai, piemēram, kodeīns. Šo preparātu atļauts lietot pacientiem ar retām un ļoti stiprām lēkmēm, ja tās nereaģē uz pretmigrēnas preparātiem, vai pacientiem ar koronārās artērijas slimību vai grūtniecēm, kuriem ir aizliegts lietot pretmigrēnas preparātus.

Opioīdu izmantošana migrēnas lēkmju ārstēšanai tiek ierobežota daudzu apsvērumu dēļ. Cilvēkam migrēnas lēkmes laikā bieži vien ir grūti kontrolēt savas darbības un uzņemto zāļu devas, kas ir vitāli svarīgi opioīdu gadījumā, ņemot vērā pārdozēšanas un atkarības objektīvus draudus. Tomēr šis risks ir jānovērtē, bet nav jāatsakās no efektīvu zāļu lietošanas šādu apsvērumu dēļ, jo pārdozēšanas un atkarības riski, bieži lietojot pretmigrēnas vai migrēnas lēkmju profilaktiskas zāles, ir ļoti augsts praktiski visām šim nolūkam paredzētajām zālēm (Finocchi C. *et al.*, 2013).

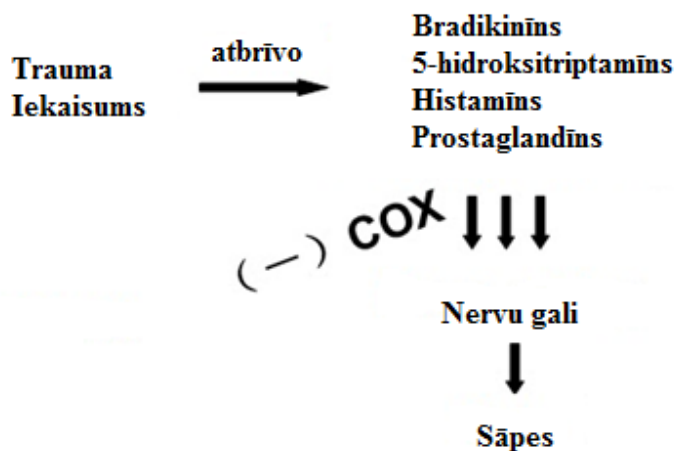
Tramadola lietošana ir pamatota, ja ir vajadzīgs ne tikai pretsāpju, bet arī sedatīvs efekts, bet sedatīvs efekts bieži vien ir ilgstošs (Gordon N. *et al.*, 2015).

Pie nesteroidu pretiekaisuma līdzekļu klases pieder plaši pielietojami līdzekļi kā naproksēns (*naproxen*), ibuprofēns (*ibuprofen*), ketorolaks (*ketorolac*), diklofenaks (*diclofenac*) un aspirīns (*acetylsalicylic acid, aspirin*). Ketorolaks ir pirmās zāles, kurus FDA atļāva lietošanai grūtniecības laikā, kaut gan šī aktīvā viela nav visefektīvākā (Welch K. M. A., 1993).

NPL līdzīgi analģētiķiem ir prostaglandīna inhibitori, kas inhibē prostaglandīna sintēzi un COX aktivitāti organismā, kura, savukārt, katalizē prostaglandīna sintēzi. Tāpēc sāpju remdinošo efekta skaidrojums saistīts ar prostaglandīna sintēzes inhibēšanu, kas savukārt novērš neironu pastarpinātu trigeminovaskulārās sistēmas iekaisumu, skatīt 1.4.1.1. attēlu.

Hiperalgēzija, kuru izraisa prostoglandīns, var ilgt līdz 4 stundām, kaut gan prostaglandīna pussabrukšanas periods ir dažas minūtes. Acīmredzami prostaglandīns aktivē sekundāro sāpju izraisīto mehānismu, kas ilgstoši inducē sāpes pēc prostaglandīna katabolīzes. Šis fakts varētu

izskaidrot, kāpēc prostaglandīna inhibitori ir mazāk efektīvi, kad migrēnas lēkmes ārstēšana uzsākta jau lēkmes laikā, un kāpēc sāpes nerimst pilnīgi.



1.4.1.1. att. NPL darbības mehānisms (modificēts, Healthy Body, healthy mind, 2013)

Prostaglandīna inhibitori var traucēt serotonīna neurotransmisiju un izraisīt vazokonstrikciju, kas arī var ierosināt sāpju remdinošo mehānismu.

NPL ieteicamās devas ir uzskaitītas 1.4.1.3. tabulā.

1.4.1.3. tabula

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu ieteicamās devas (Welch K. M. A., 1993)

| Zāļu nosaukums | Deva, mg |
|----------------|-----------------|
| Naproksēns | 750-825 |
| Diklofenaks | 50-100 |
| Ibuprofēns | 200 |
| Ketorolaks | 30-60 |
| Aspirīns | no 500 līdz 650 |

Naproksēns

Naproksēns ir ieteicams migrēnas slimniekiem ar vājām līdz vidējām galvassāpju lēkmēm. Klīniskajos pētījumos noteikts, ka naproksēns samazina ne tikai galvassāpju intensitāti, bet arī lēkmju ilgumu un jutību pret gaismu pacientiem ar migrēnu bez auras. Klīniskajos pētījumos, kuros

tika salīdzināti divi preparāti naproksēns un DHE, naproksēns efektīvāk samazināja lēkmes intensitāti, slikto dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu, bet ne lēkmju ilgumu.

Naproksēns Latvijas zāļu tirgū ir pārstāvēts: bezrecepšu medikaments *Nalgedol* 220 mg un recepšu medikaments *Nalgesin* 550 mg apvalkotās tabletes un *Vimovo* 500 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes (ZVA, 2015).

Nalgedol 220 mg izmanto vāju un vidēju migrēnas lēkmju ārstēšanā.

Vimovo 500 mg/20 mg satur 500 mg naproksēna un 20 mg ezomeprazola (*esomeprazolam*), kas nodrošina kuņģa zarnu trakta stabilu darbību un novērš naproksēna lietošanas inducēto paaugstinātu skābumu un čūlu veidošanas iespējamību.

Ibuprofēns

Plaši tiek pielietots ibuprofēns, uzņemot vienā reizē vismaz 200 mg. Latvijas zāļu tirgū ibuprofēns ar tādu devu ir daudzu preparātu veidā, kurus var redzēt 1.4.1.4. tabulā (ZVA, 2015).

1.4.1.4. tabula

Ibuprofēna preparāti Latvijas zāļu tirgū (ZVA, 2015)

| Ibuprofēns | |
|--|---|
| Recepšu preparāti | Bezrecepšu preparāti |
| <i>Brufen</i> 200/400 mg apv. tbl. un 800 mg ilgst. darb. tbl. | <i>Ibudolor</i> 200 mg apv. tbl. <i>IbuFlux</i> 400 mg apv.tbl. <i>Ibugesic</i> 400 mg apv. tbl. <i>Ibulain</i> 200 mg apv. tbl. <i>Ibumax</i> 200 mg/ 400 mg apv. tbl. <i>Ibumetin</i> 200 mg/ 400 mg apv. tbl. <i>Ibuprofen - Grindeks</i> 200 mg/ 400 mg apv. tbl. |
| <i>Ibugesic</i> 600 mg apv. tbl. | <i>Ibuprofen Lannacher</i> 400 mg apv. tbl. |
| <i>Ibumax</i> 600 mg apv. tbl. | <i>Ibuprofen Olainfarm</i> 400mg apv. tbl. |
| <i>Ibuprofen Lannacher</i> 600 mg apv. tbl. | <i>Ibustar</i> 400 mg apv. tbl. <i>Nurofen</i> 200 mg apv. tbl. <i>Nurofen Express</i> 200 mg apv. tbl. <i>Nurofen Forte</i> 400 mg apv. tbl. |

| | |
|--|---|
| | <i>Nurofen Forte Express</i> 400 mg apv. tbl. |
|--|---|

Ketorolaks

Ketorolaks pieejams Latvijā intravenozo injekciju un tablešu veidā: *Ketanov* 10 mg apvāktās tabletes vai mutē disperģējamās tabletes, *Ketanov* 30 mg/ml šķīdums injekcijām vai *KETOROLAC-GRINDEKS* 30 mg/ml šķīdums injekcijām. Ketorolaks ieteicams intravenozo injekciju veidā, tā kā šis ievadīšanas veids ievērojami paātrina preparāta darbību un paaugstina efektivitāti, bet pielieto arī tablešu formu, uzņemot pa 2 tabletēm ar 10 mg ketorolaka saturu. Visi šie preparāti ir recepšu zāles.

Diklofenaks

Migrēnas ārstēšanai izmanto zāles tablešu un injekciju veidā ar diklofenaka koncentrāciju ne mazāku par 50 mg. Biežāk lieto tabletes ar diklofenaka saturu 75 mg vai 100 mg vai kā ārstēšanas kursa sastāvdaļu injekciju veidā līdz pat 10 reizēm pa 75 mg/3ml. Visi diklofenaka preparāti ir recepšu zāles. Diklofenaks 50 mg un vairāk pārstāvēts Latvijas zāļu tirgū samēra plaši, kurus var redzēt 1.4.1.5. tabulā (ZVA, 2015).

Diklofenaka tablešu alternatīva ir diklofenaka - Na pūderis, ko izmanto suspensiju pagatavošanai, šādu zāļu forma ir aktīvāka. No pētījumu rezultātiem var redzēt, ka suspensijas lietošana dod ne tikai labākus sāpju atvieglošanas rezultātus pēc 2 stundām pēc devas uzņemšanas, bet arī ātrāk sāk darboties, tātad ātrāk iestājas efekts (Garnock-Jones K. P., 2014).

1.4.1.5. tabula

Diklofenaka preparāti Latvijas zāļu tirgū (ZVA, 2015)

| Diklofenaks | |
|---|---|
| Injekciju veidā (recepšu preparāti) | Tablešu formā (recepšu preparāti) |
| <i>Almiral</i> 75 mg/3 ml šķīdums injekcijām | <i>Cataflam</i> 50mg apv. tbl. |
| <i>Diclac</i> 75 mg/3 ml šķīd injekcijām/infūzijām | <i>Diclac</i> 100 mg ilgst. darb. tbl. <i>Diclac ID</i> 75 mg/150 mg ilgst. darb. tbl. |
| <i>Dicloberl</i> 75 mg/3 ml šķīd. injekcijām | <i>Dicloberl</i> 50 mg tbl. |
| <i>Diclo-CT</i> 75 mg/2 ml šķīd. injekcijām | <i>Dicloberl retard</i> 100 mg ilgst. darb. kap. |

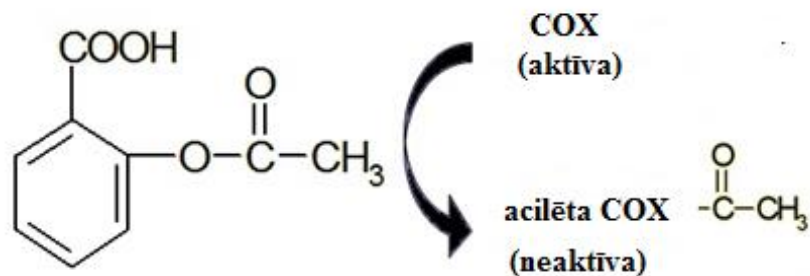
| | |
|--|--|
| <p><i>Diclofenac Teva</i> 75 mg/2 ml šķīd. injekcijām</p> <p><i>Feloran</i> 75 mg/3 ml šķīd. injekcijām</p> <p><i>Naklofen</i> 75 mg/3 ml šķīd. injekcijām</p> <p><i>Profenac</i> 75 mg/3 ml šķīd. injekcijām</p> <p><i>Voltaren</i> 75 mg/3 ml šķīd. injekcijām</p> | <p><i>Diclofenac-ratiopharm</i> 50 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Diclofenac-ratiopharm uno</i> 150 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Diclomelan</i> 50 mg tbl.</p> <p><i>Diclomelan retard</i> 100 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Diclorapid</i> 75 mg cietās kap.</p> <p><i>Dicuno</i> 25 mg/50 mg apv. tbl.</p> <p><i>Majamil retard</i> 100 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Naklofen</i> 50 mg tbl.</p> <p><i>Naklofen SR</i> 100 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Olfen Depocaps</i> 100 mg ilgst. darb. cietās kap.</p> <p><i>Olfen Depotabs</i> 75 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Olfen Lactab</i> 50 mg tbl.</p> <p><i>Profenac SR</i> 100 mg ilgst. darb. tbl.</p> <p><i>Volteren Retard</i> 100mg ilgst. darb. apv. tbl.</p> |
|--|--|

Nav iespējams salīdzināt dažādu zāļu un dažādu NPL klašu efektivitāti, jo pretsāpju efektu nosaka katram pacientam ne tikai objektīvi, bet arī daudz subjektīvu faktoru, piemēram, sāpju tolerance, sāpju stipruma novērtējums, emocionālais stāvoklis, kultūra, tradīcijas un dzimums utt..

Aspirīns

Efektīvs lēkmju intensitātes samazināšanā ir klasiskais aspirīns 500 mg devās. Latvijas zāļu tirgū aspirīns pieejams bez receptes. Ar devu no 500 mg ir pieejams tikai 1 preparāta veidā – *Aspirin* 500mg tabletēs (*UAB Bayer*) (Zāļu valsts aģentūra (ZVA), 2015). Aspirīnu drīkst arī ievadīt intravenozi, kas ievērojami saīsina terapeitiskā efekta iestāšanās gaidīšanas laiku.

Tradicionālu pretsāpju līdzekļu darbības mehānisms ir saistīts ar ciklooksigenāzes (COX) inhibēšanu, kura katalizē prostaglandīna sintēzi perifērajā un centrālajā nervu sistēmā, skatīt 1.4.1.2. attēlu.



1.4.1.2. att. Aspirīna COX inaktivācija (modificēts, Healthy Body, healthy mind, 2013)

1.4.2. Dopamīna antagonisti

Dopamīna antagonistu klases preparāti tiek lietoti akūtu stipru lēkmju terapijai - hlorpromazīns (*chlorpromazine*) un prochlorperazīns (*prochlorperazine*) (Welch K. M. A., 1993).

Visi dopamīna antagonisti ir alternatīva narkotiskām analgezējošām vielām (piemēram, kodeīnam vai morfīniem) un ir selektīvāki pretmigrēnas preparāti.

Šīs klases vielu iedarbības mehānisms nav līdz galam izpētīts, eksistē vairākās hipotēzes, tai skaitā arī adrenergiskā blokāde, 5-HT inhibēšana u.c..

Šo vielu lietošanas blakusparādības ir distonija, diskinēzija, slikta dūša, vemšana, galvas reiboņi un pazemināts asinsspiediens.

Latvijas zāļu tirgū metoklopramīds pārstāvēts 3 preparātu veidā - *Teva Pharma B.V.* (Nīderlande) ražots *Cerucal* 10 mg tabletes, *Pharmaceutical Works "Polpharma" S.A.* (Polija) ražoti *Metoclopramid Polpharma* 10 mg tabletes un *Metoclopramid Polpharma* 10 mg/2ml šķīdums injekcijām.

1.4.3. Specifiskie pretsāpju preparāti

Pie specifiskiem pretmigrēnas preparātiem pieder DHE preparāti un triptānu klases preparāti. Dopamīna klases preparātiem bioķīmiskais darbības mehānisms nav skaidrs, bet kā viens no

iespējamajiem variantiem ir saistīts ar 5-HT receptoru inhibēšanu, ja šo hipotēzi pierādīs, tad pie specifiskiem pretmigrēnas preparātiem varēs pieskaitīt arī dopamīna preparātus.

1.4.3.1. Ergotamīna klases preparāti

Daudzus gadus DHE preparāti tika izmantoti vidēju līdz stipru migrēnas un cita veida galvassāpju ārstēšanā, kaut gan klīniskajos pētījumos to efektivitāte ir pierādīta ne vairāk kā 50% gadījumu. DHE preparāti ir vazokonstriktori, kurus var lietot perorāli, sublingvāli, rektāli vai nazāli. Aktīvās vielas absorbcijas aktivitāte ir atšķirīga dažādās zāļu formās, tāpēc pacientam ar ārstējošo ārstu ir jāizvēlas vispiemērotāko zāļu formu. Visātrākā absorbcija ir konstatēta rektālai zāļu formai. Šo preparātu darbību pastiprina un paātrina kofeīna klātbūtne. Atsevišķos gadījumos DHE preparāti ir jākombinē ar antimiētiskām vielām (Welch K. M. A., 1993).

DHE preparāti ir stipri vazokonstriktori, līdz ar ko šie preparāti spēj izraisīt išēmiju, tāpēc tie ir kontrindicēti pacientiem ar koronārās artērijas un perifēriālo asinsvadu slimībām.

ASV ir atļauts DHE lietot grūtniecības laikā, kaut gan pētījumi netika veikti ar lielu pacientu skaitu. Vairāk nekā 90% gadījumu pēc preparāta intravenozās ievadīšanas novērota lēkmes minimizēšana un pat simptomu pilnīga izzušana, tomēr 26 % gadījumu pacientiem bija nepieciešama papildus ārstēšana sāpju sindroma turpināšanās dēļ. DHE var ievadīt arī subkutāni, kas atvieglo zāļu ievadīšanu mājās apstākļos. Kaut gan strikti jāievēro lietošanas aizliegums cilvēkiem ar asinsvadu slimībām (Welch K. M. A., 1993).

1.4.3.2. Triptānu klases preparāti

Biežāk lietoti specifiski pretmigrēnas preparāti ir triptānu klases preparāti, no kuriem biežākais ir sumatriptāns (*sumatriptanum*).

Sumatriptāns ir pirmais no t.s. jaunās paaudzes zālēm, kas darbojas kā serotonīna 5-HT (5-hidroksitriptamīna) receptora agonists galvas asinsvados un nervos. Serotonīna receptori aktivizē asinsvadu saspiešanas procesu, asinsvadiem saspiežoties, sāpju sindroms tiek novērsts.

Sumatriptāna rekomendējamā deva ir 6 mg subkutāni vai 100 mg orāli, aktīvās vielas koncentrācijas maksimums asins plazmā tiek sasniegts pēc 10 minūtēm un 1.5 stundas attiecīgi (54 µg/litrā). Biopieejamība augstāka par 90% subkutānās ievadīšanas gadījumā un tikai 14% orālās ievadīšanas gadījumā (Welch K. M. A., 1993).

Gastroparēze vai migrēnas lēkmi pavadoša vemšana vai diareja mazina tablešu formas triptānu uzsūkšanos. Tablešu alternatīva ir triptāni injekciju šķīdumu formā vai nazālā formā, kas pēc būtības ir ātrākais veids, kā nogādāt aktīvo vielu asinīs.

Nazālā šķīduma veidā tiek lietots zolmitriptāns. Saskaņā ar pētījumu rezultātiem, jau pēc 2-5 minūtēm pēc nazāla triptāna iesmidzināšanas triptāna koncentrācija asins plazmā bija ievērojami liela, tādējādi atsevišķos gadījumos pretsāpju efekts iestājas jau 10 minūšu laikā salīdzinājumā ar 30 minūtēm orālās triptānu uzņemšanas gadījumā (Tepper S. J. *et al.*, 2013).

Sumatriptāns aknās tiek transformēts neaktīvajā indoletīkskābes metabolītā, kas tiek izvadīts ar urīnu, orālās ievadīšanas gadījumā preparāts tiek izvadīts no organismā ar fekālijām. Sumatriptāna pussabrukšanas periods ir aptuveni divas stundas. Tāpēc bieži vien sāpes ātri atjaunojas, jo triptāns tiek samēra ātri izvadīts no organisma. Sāpes atjaunojas 44% pacieniem 24 līdz 48 stundu laikā, kaut gan tās efektīvi samazināja ar otru sumatriptāna 100 mg devu (Welch K. M. A., 1993).

Salīdzinot dažādu līdzekļu efektivitāti, var izdarīt vairākus secinājumus, tomēr, kā jau tika minēts, nav iespējams izdalīt kādu konkrētu preparātu grupu kā visefektīvāko sāpju sindroma uztveres subjektivitātes dēļ.

Salīdzinot DHE, rizatriptānu, sumatriptānu un naproksēnu, secināja, ka naproksēns un rizatriptāns ir efektīvāki sāpju sindroma samazināšanā 2 stundu laikā, naproksēns, rizatriptāns un sumatriptāns bija efektīvāki par DHE blakussimptomu likvidēšanā un organisma normālu funkciju atjaunošanā 2 stundu laikā (Misra M. *et al.*, 2010).

Eksistē sumatriptāna un naproksēna kombinācija *Treximet* preparāts, kas nav pieejams Latvijas zāļu tirgū. *Treximet* preparāts apvieno abu aktīvo vielu efektivitāti un tā iedarbība ir ātrāka (Keith R. Edwards K. R. *et al.*, 2013).

Pētījumu rezultāti rāda, ka sumatriptāna darbības efektivitāte ir salīdzināma ar aspirīna darbības efektivitāti. Pētījumā piedalījās pacienti, kuriem tika iedoti 1000 mg aspirīna vai 50 mg

sumatriptāna. Pētījumos tika aprēķināti sekojoši parametri: sāpju samazināšanās divu stundu laikā, sāpju kupēšana divu stundu laikā un 24 stundu bezsāpju periods. Aspirīnam šie parametri bija spēkā attiecīgi 51.5%, 27.1% un 23.5% pacientu; sumatriptānam attiecīgi 46.6%, 29% un 22.2%. Placebo grupā: 33.9%, 15.1% un 14.6%. Kā redzams, abu medikamentu terapeitiskā aktivitāte būtiski atšķīrās no placebo, bet ne savstarpēji. Šī sakarība saglabājās arī pacientu apakšgrupās ar dažādas intensitātes migrēnu. Turklāt aspirīna grupā bija mazāks ziņoto blakusefektu biežums. Tādējādi pētījuma autori norāda, ka aspirīns var tikt lietots primāri migrēnas lēkmes gadījumā, tā neefektivitātes gadījumā pievienojot triptānus (Lampl C. et al., 2007).

Menstruālās migrēnas un stipru citu veidu migrēnas lēkmju ārstēšanai parasti nozīmē frovatriptānu, kas ir otrās paaudzes triptāns ar savādāku farmakokinētisku profilu. Tam ir raksturīga augsta selektivitāte uz cerebrālo asinsvadu sistēmu, ilgstošs izvadīšanas periods un augsta terapeitiska efekta stabilitāte (Allais G. et al., 2013).

Neskatoties uz lielu bērnu migrēnas skaitu, vēl joprojām neeksistē bērnu migrēnas terapijas standarta metodikas, parasti bērnu terapijas principus atvasina no pieaugušo terapijas, izmantojot triptānus mazākās devās (Leung S. et al., 2013).

Orāla sumatriptāna ievadīšana ir efektīvāka sāpju terapija, nekā ergotamīna un kofeīna kombinācija, kaut gan sāpju atjaunošanās biežums ir augstāks. Citu simptomu samazināšanā sumatriptāns ir efektīvāks par ergotamīna un tā kombinācijām un ir tikpat efektīvs kā aspirīna kombinācijas ar antimigrēniskām zālēm.

Subkutānās un orālās ievadīšanas blakusparādības ir līdzīgas. Vairākums blakusparādību ir vāji vai vidēji izteikti un īslaicīgi. Biežākās blakusparādības ir iekaisums, apsārtums un tirpšana injekcijas vietā subkutānās ievadīšanas gadījumā, sāpes sprandā un stīvums. Līdz 5% pacientu izjuta sāpes krūtīs un/vai smaguma vai spiediena sajūtu krūtīs ar sāpju atstarošanu kreisajā plecā un rokā, kas ļautu turēt aizdomās stenokardijas lēkmi, bet elektrokardiogrammas laikā šī diagnoze apstiprinās ļoti reti - tikai četri miokarda išēmijas gadījumi no trīs miljoniem migrēnas slimnieku, kas lieto sumatriptānu, šeit jāpiebilst, ka visiem četriem pacientiem ir bijušas kardiovaskulārās slimības. Šādas blakusparādības ir skaidrojamas ar to, ka sumatriptāns sašaurina ne tikai smadzeņu asinsvadus, bet arī koronārus asinsvadus, kaut gan šis efekts ir minimāls (Loder E., 2010). Ņemot vērā šādu blakusparādību esamību, pacientiem no riska grupām vēlams pirmo sumatriptāna devu uzņemt ārsta uzraudzībā, lai izvairītos no koronāriem vazospasmiem.

Sumatriptāna preparātus nedrīkst lietot pacienti ar sirdsvaskulārām slimībām vai hipertensiju. Tiek veikti pētījumi, saskaņā ar kuriem hipertensija ir ne tikai migrēnu bieži pavadošs faktors, bet

arī migrēnas lēkmju intensitāti un biežumu paaugstinošs faktors (Tullo V. *et al.*, 2013), tomēr slimnieki ar šo diagnozi nedrīkst lietot vazokonstriktorus išēmiskas triekas paaugstināta riska dēļ.

Sumatriptāna preparātus nedrīkst lietot ar ergotamīna preparātiem vai citām asinsvadu sašaurinošām zālēm.

1.4.3.2.1. Triptānu darbības mehānisms

Triptāni ir augsti selektīvi 5-HT₁ receptora 1D apakštipa agonisti, kas izraisa galvas asinsvadu konstrikciju, samazinot asinsvadu dilatācijas izraisītas sāpes. Šie receptori atrodas trigemināla nerva galos, kas inervē vaskulāras un meningiālas struktūras. Tiem ir praktiski tāda paša afinitāte un selektivitāte uz citu receptora apakštipu, kas atrodas intrakraniālos asinsvados un inervē asinsvadu sašaurināšanos.

Migrēnas lēkmes laikā tiek atbrīvots CGRP un nogādāts venozajās asinīs. Peptīda atbrīvošana trigeminālā nerva aksonos (aksonu reflekss) izraisa ekstrakraniālo artēriju, smadzeņu audu, durālo artēriju un durālā sinusa sensabilizāciju pret sāpēm (neirogēns sāpju sindroms) un nodrošina vietējo vazodilatāciju migrēnas lēkmes laikā.

Triptāni bloķē šā peptīda atbrīvošanos receptoros, tādējādi saīsinot sāpju lēkmes ilgumu. Triptānam piemīt arī tiešā asinsvadu sašaurinošā iedarbība, kas arī atvieglo sāpes lēkmes laikā.

Ergotamīns un dihidroergotamīns iedarbojas līdzīgi, bet tā selektivitāte ir zemāka.

Latvijas zāļu tirgū triptānu klases preparāti ir pārstāvēti 3 aktīvo vielu sastāvā: sumatriptāns (*sumatriptanum*), frovatriptāns (*frovatriptanum*), eletriptāns (*eletriptanum*).

Visi triptānu klases preparāti tiek lietoti migrēnas lēkmju kupēšanai. Visplašāk tiek lietots sumatriptāns. Kaut gan visām šīs klases vielām darbības mehānisms ir praktiski identisks, tomēr frovatriptāna preparātus lieto menstruālās migrēnas ārstēšanai, šim triptāna preparātam ir vismazākais atkārtotu sāpju procents, savukārt, sumatriptānu lieto plaši dažādu migrēnas lēkmju pārtraukšanai (no vidējās intensitātes līdz ļoti intensīvām lēkmēm), rizatriptānu, almotriptānu un eletriptānu izmanto ļoti stipru lēkmju kupēšanai. Visi triptānu klases preparāti nav domāti migrēnas profilaksei, bet sumatriptānu dažkārt lieto pirms lēkmes sākuma izjutot priekšvēstnešus vai tieši otrādi pēc lēkmes maksimuma, lai samazinātu atkārtota sāpju uzliesmojuma risku.

Šīs trīs aktīvās vielas ir pieejamas Latvijas zāļu tirgū četru preparātu veidā (ZVA, 2015):

1. Cinie 100 mg tabletes (*Sumatriptanum*)
2. Cinie 50 mg tabletes (*Sumatriptanum*)
3. Migard 2.5 mg apvalkotās tabletes (*Frovatriptanum*)
4. Relpax 40 mg apvalkotās tabletes (*Eletriptanum*)

Triptāni atvieglo migrēnas sāpes, klasterveida un tenzijas galvassāpes, tāpēc šo preparātu klīniskajā praksē izmanto arī kā galvassāpju diagnozes marķieri (ZVA, 2015).

1.5. Migrēnas profilakse

Migrēnas profilakses mērķis ir novērst ar migrēnas lēkmēm saistītu nespēju, mazināt lēkmju skaitu, to intensitāti un biežumu.

Mūsdienīgie migrēnas profilaktiskie līdzekļi labākajā gadījumā spēj tikai daļēji reducēt galvassāpju lēkmju biežumu. Statistiski profilaktiskās zāles lieto tikai 3%-12% migrēnas slimnieku, kas apgrūtina vispārēju migrēnas pacientu vajadzību apzināšanu un datu apkopošanu.

Pētnieki uzskata, ka migrēnas profilaktiskie pasākumi ir jāveic un profilaktiskie līdzekļi jālieto, ja migrēnas lēkmes ietekmē cilvēka dzīvi sabiedrībā, darba attiecībās, mācībās vai sociālās jomās, ja lēkmju biežums ir lielāks par divām vai trīs lēkmēm mēnesī, ja migrēnas lēkmes pavada aura ar smagiem un ilgstošiem simptomiem vai arī pašas lēkmes ir ļoti ilgstošas un mokošas (>48 stundām), it īpaši gadījumos, kad reakcija uz akūtu migrēnas stāvokļu terapiju ir nepietiekama vai nav vispār (Mulleners W. M. *et al.*, 2015).

Pirms sākt lietot migrēnas profilaktiskās zāles (visbiežāk ārsti nozīmē pretspilepsijas zāles vai arī dažādus relaksantus), ir jāveic daži pasākumi. Pirmkārt, jādefinē migrēnas triggerus, nosakot, jāmeģina izvairīties no tiem un ievērot visus ārsta ieteikumus migrēnas lēkmju profilaksei, piemēram, relaksācijas pasākumus, ievērot dienas režīmu, dzert pietiekami daudz šķidruma, ievērot diētu, veikt stresa profilakses pasākumus utt.. Tikai tad, ja visi šie pasākumi nelīdz un migrēnas lēkmju biežums un intensitāte tomēr ievērojami ietekmē dzīves kvalitāti, ir vērts mēģināt medikamentozus profilaktiskos līdzekļus.

1.5.1. Migrēnas trigeri

Bieži vien par trigeriem var būt kaut kādas vielas jeb substances, ko mēs neapdomājot lietojam katru dienu, piemēram, orālie kontracepcijas līdzekļi, citi medikamenti, it īpaši vazodilatatori (Welch K. M. A., 1993).

Migrēnu var izraisīt konkrēti produkti un dzērieni, it īpaši alkohols, stress un negatīvas emocijas, smaržas, skaņas, miega trūkums, menstruācijas un laika apstākļi (Gordon N. *et al.*, 2015).

1.5.2. Migrēnas profilaksei pieejamās zāles

Migrēnas ar auru un bez auras profilaktiskai terapijai izmanto sekojošu klašu preparātus (Sadeghian H. *et al.*, 2015):

1. Beta blokatori: biseprolols, metoprolols u.c..
2. Kalcija kanālu blokatori: flunarizīns (Sibelium) u.c..
3. 5-HT receptoru ietekmējošas zāles: piemēram, amitriptilīns u.c..
4. Pretepilepsijas preparāti: topiramāts, valproāti u.c..
5. NPL: ibuprofēns, diklofenaks u.c..
6. Citas zāles migrēnas profilaksei: Ginkgo biloba u.c..

Beta blokatori jeb beta antagonisti

Ir veikti daudzi pētījumi, kuri pierāda, ka beta blokatoriem piemīt migrēnu profilaktiska īpašība. Šīs zāles ir īpaši efektīvas cilvēkiem, kuriem migrēnas lēkmes ir saistītas ar stresa situācijām, kaut gan kopēja efektivitāte sasniedz tikai 65%, no kuriem 29% konstatē traucējošas blakusparādības. Šīs klases preparāti neparāda lielāku vai ilgstošāku efektu salīdzinājumā ar citām zālēm.

Beta blokatori ir kontrindicēti pacientiem ar bronhospasmu, sirds aritmiju un pacientiem ar depresiju anamnezē.

Šīs klases preparātu darbības mehānisms nav skaidrs, jo to pamata iedarbība nav saistīta ar 5-HT receptoru bloķēšanu vai sensibilizācijas mazināšanu, savukārt, zālēm piemīt membrānu līdzsvarojša efektivitāte, kas nav saistīta ar migrēnas bioķīmisku mehānismu (Welch K. M. A., 1993).

Pie šīs klases pieder propranolols, bisoprolols, metoprolols, atenolols u.c. šie preparāti ir plaši pārstāvēti Latvijas tirgū.

Kalcija kanālu blokatori

Kalcija kanālu blokatori bija migrēnas pētnieku cerība uz efektīvām pretmigrēnas zālēm, jo tiem piemīt spēja novērst vazokonstrikciju un 5-HT atbrīvošanu, novēršot galvas smadzeņu garozas depresiju, tomēr šīs zāles izrādījās neefektīvas. Veikti daudzi pētījumi, kuros salīdzināja šos preparātus savā starpā un ar citiem. Apkopojot šo informāciju, var secināt, ka šīs zāles kopumā ir maz efektīvas. Kalcija kanālu blokatori samazina lēkmju biežumu, bet neietekmē nedz auras simptomus, nedz lēkmju intensitāti un to ilgumu (Welch K. M. A., 1993).

Latvijas zāļu tirgū šīs zāles ir pārstāvētas ļoti plaši (Nifedipīns, Diltiazēms, Verapamils, Nikardipīns, Tialamils, Gallopamils, Anilamils, Amlodipīns u.c.).

5-HT receptoru ietekmējošas zāles

5-HT receptoru ietekmējošas zāles ir vienas no efektīvākām migrēnas profilakses un terapijas zālēm. Spilgtākie pārstāvji ir metisergīds un amitriptilīns. Kaut gan metisergīds ir efektīvāks par amitriptilīnu, tā lietošana tiek ierobežota nopietnu blakusparādību dēļ. Amitriptilīns ir ļoti efektīvs preparāts, it īpaši pacientiem ar depresiju vai tensijas galvassāpēm. Šo preparātu darbības mehānisms ir saistīts ar cerebrālu asinsvadu un centrālu neironu 5-HT receptoru bloķēšanu (Welch K. M. A., 1993).

Metisergīds nav pārstāvēts Latvijas zāļu tirgū, savukārt, amitriptilīns pārstāvēts 2 preparātu veidā: Amitriptyline 25 mg un 10 mg apvalkotās tabletes (ražotājs: A/S Grindeks, Latvija), preparāti ir recepšu zāles (ZVA, 2015).

Pretepilepsijas zāļu lietošana migrēnas lēkmju profilaksei

Pretepilepsijas zāles migrēnas profilaksei lieto ļoti plaši. Antikonvulsantu darbības iespējamais mehānisms ir saistīts ar spontānas galvas smadzeņu garozas depolarizācijas inhibēšanu (Gordon N. *et al.*, 2015).

No pretepilepsijas zālēm migrēnas profilaksei, pārsvarā, lieto 4 klašu preparātus: topiramātu, gabapentīnu, pregabalīnu vai valproātu.

Topiramāts un nātrija valproāts ievērojami minimizē galvassāpju lēkmju biežumu. Topiramāta lietošana ievērojami uzlaboja trīs no četriem dzīves rādītājiem, kurus pētījumā izmantoja par profilaktiska efekta kritērijiem, pie tam topiramāta 50 mg deva izrādījās efektīvāka par valproāta 400 mg devu (Mulleners W. M. *et al.*, 2015). Topiramāts (D-fruktozes atvasināts sulfamāt-monoizvietots monosaharīds) inhibē Na^+ un Ca^+ jonu kanālu darbību, samazina neironu depolarizāciju, uzlabo GABA receptoru darbību un inhibē ogļskābes anhidrāzi. Topiramāts darbojas gan samazinot galvas smadzeņu garozas depresiju, gan samazinot nociceptoru neurotransmisiju ar trigeminovaskulāras sistēmas starpniecību. Tāpēc topiramātu izmanto ne tikai hroniskas migrēnas ārstēšanai, bet arī migrēnas lēkmju profilaksei (Roceanu A. *et al.*, 2014).

Samērā plaši lieto levetiracetāmu, it īpaši pieaugušajiem, kuriem tā efektivitāte ir augstāka. Levetiracetāmam konstatē arī terapeitisku efektu uz hronisku migrēnu un migrēnu ar auru ar biežām lēkmēm (Sadeghian H. *et al.*, 2015).

Latvijas tirgū pretepilepsijas zāles ir pārstāvētas vairāku preparātu veidā, bet migrēnas profilaksei visbiežāk izmantotos var redzēt 1.5.2.1. tabulā.

Migrēnas profilaksei lietotas pretepilepsijas zāles

| Aktīvā viela | Preparāti |
|--------------|---|
| Valproāti | <i>Absenor</i> 500 mg ilgst. darb. tbl. <i>Convulex</i> 100 mg/ml šķīd. injekcijām <i>Convulex</i> 150 mg/300 mg/500 mg mīkstās kapsulas <i>Convulex</i> 300 mg/ml šķīd. iekšķīgai liet. <i>Convulex</i> 50 mg/ml sīrups <i>Convulex retard</i> 300 mg/500 mg ilgst. darb. tbl. <i>Depakine</i> 57,64 mg/ml sīrups <i>Depakine Chrono</i> 300 mg/500 mg ilgst. darb. apv. tbl. |
| Topiramāti | <i>Topamax</i> 25 mg/50 mg/100 mg apv. tbl. <i>Topiramate</i> Portfarma 25mg/50 mg/100 mg/200 mg apv. tbl. |
| Gabapentīns | <i>Gabagamma</i> 100 mg/300 mg/400 mg cietās kapsulas <i>Gabapentin</i> Nycomed 100 mg/300 mg/400 mg cietās kapsulas <i>Gordius</i> 300 mg/400 mg cietās kapsulas <i>Grimodin</i> 100 mg/300 mg/400 mg cietās kapsulas un 600 mg/800 mg apv. tbl. <i>Neurontin</i> 100 mg/300 mg/400 mg cietās kapsulas |

NPL

NPL ir ne tikai efektīvi migrēnas lēkmju ārstēšanā, bet arī lēkmju novēršanā. Piemēram, saskaņā ar pētījumu rezultātiem naproksēns 52% gadījumu samazināja lēkmju intensitāti. Pētījumos konstatēja, ka naproksēna lietošana noreducēja visus kontroles faktoros: auras simptomus, lēkmju intensitāti, biežumu un ilgumu.

Naproksēnam tika konstatēta arī menstruālās migrēnas novēršanas aktivitāte (Welch K. M. A., 1993).

Visi šajā sadaļā pieejamie preparāti ir jau uzskaitīti maģistra darba sadaļā:” Migrēnas medikamentozās ārstēšanas metodes”.

Citas zāles migrēnas profilaksei

Migrēnas profilaksei izmanto arī augu preparātus: bastarda tūsklapes, biškrēsliņu, asinszāles un ginkgo ekstraktus. Eiropā un Ziemeļamerikā ir samēra populāri bastarda tūsklapes, biškrēsliņu un ginkgo preparāti (Prieto J.M., 2014; Gordon N. *et al.*, 2015).

Migrēnas auras simptomu ārstēšanai izmanto *Ginkgo biloba* ekstraktu. Saskaņā ar pētījumu rezultātiem, *Ginkgo biloba* preparātu lietošana ievērojami samazināja neiroloģisku simptomu ilgumu vairāk nekā 60% gadījumu. 18% pacientu, kuriem anamnezē ir klasiskā migrēna ar auru, pēc auras simptomu parādīšanās galvassāpju stadija neiestājās, preparāta efektivitāte iespējams ir saistīta ar terpēnu trilaktoniem, tādiem kā bilobalīdi A un C un flavanoīdiem, kas ir *Ginkgo biloba* sastāvā, kuriem varētu būt uz auras simptomu patofizioloģiju (Allais G. *et al.*, 2013).

Papildus tiek lietoti arī tādi preparāti, kā piemēram, Mg preparāti, riboflavīns, Q10 (Gordon N. *et al.*, 2015).

Hroniskas migrēnas profilaksei pieaugušajiem izmanto arī botulīna toksīna preparāta injekcijas OnabotulinumtoxinA (onaBoNTA; BOTOX®). Preparāta iedarbība sastāv no tiešās antinociceptīvas darbības, kaut gan profilaktisks efekta mehānisms nav skaidrs, iespējams tas ir saistīts ar trigeminovaskulārās sistēmas neironu centrālās un perifēriālās sensibilizācijas inhibēšanu (Frampton J. E., 2012). Tiek veikti daudzi pētījumi, lai atbalstītu vai noraidītu botoksa lietošanu migrēnas ārstēšanai, jo ir aktuāls jautājums par rezistences attīstību, ilgstošas terapijas rezultātiem un izmantošanas iespējām cilvēkiem ar nehronisku migrēnu (Ahmed F., 2015).

Migrēnas gadījumā, kas saistītas ar depresiju un stresu tiek pielietoti tricikliskie antidepresanti. Menstruālās migrēnas novēršanai izmanto hormonālu terapiju (Welch K. M. A., 1993).

2. MATERIĀLI UN METODES

Maģistra darba mērķis ir apkopot un analizēt triptānu grupas medikamentu patēriņu aptieku tīklā „Mana aptieka” 125 aptiekās laika periodā no 2009. gada līdz 2013. gadam un ar anketēšanas metodi apkopot ārstu neirologu, algologu, kā arī pacientu viedokli par migrēnas terapijas un profilakses iespējām.

Maģistra darba uzdevumi ir:

1. pamatojoties uz literatūras datiem raksturot migrēnu, tās veidus, rašans iemeslus, darbības mehānismus un migrēnas ārstēšanas un profilakses iespējas;
2. veikt triptānu grupas preparātu aprites datu analīzi aptieku tīklā „Mana aptieka”;
3. izstrādāt anketu un veikt migrēnas slimnieku un ārstu neirologu, algologu aptauju;
4. apstrādāt un analizēt pacientu un ārstu aptaujā iegūtos datus.

Aprites dati

Pretmigrēnas specifisko zāļu triptānu grupas aprites dati vākti tīklā “Mana Aptieka” 125 aptiekās visā Latvijā, apkopojot pieprasījuma datus laika periodā no 2009. gada līdz 2013. gadam.

Definētās diennakts devas (DDD) aprēķins

Izrakstīto oriģinālu daudzums tika pārrēķināts DDD. DDD ir pieņemts neatkarīgs lielums jeb zāļu formas mērvienība, kas atspoguļo preparāta vidējo dienas devu.

Iegūtie aprites dati, rezultātu sadaļā pārrēķināti uz kopējo izsniegto DDD daudzumu laika periodā.

DDD vienību skaita uz 1000 Latvijas iedzīvotājiem aprēķinam maģistra darbā tika izmantota sekojošā formula:

$$\frac{\text{aktīvās vielas daudzums} \cdot 1000}{\text{DDD} \cdot 365 \cdot \text{iedzīvotāju skaits}}$$

kur

aktīvās vielas daudzums – ir aktīvās vielas daudzums, kas izrakstīts receptē,

DDD – valstī noteiktā preparāta vidējā dienas deva,

iedzīvotāju skaits – iedzīvotāju skaits teritorijā, kurā notiek pētījums.

Anketu izstrādāšana

1. ārstu anketa sastādīta latviešu valodā un sastāv no 16 jautājumiem (skat. 1. pielikumu);
2. migrēnas pacientu anketa sastādīta latviešu valodā un sastāv no 24 jautājumiem (skat. 2. pielikumu).

Anketas veidotas, lai uzzinātu ārstu viedokli par pielietotām migrēnas terapijas un profilakses metodēm un to efektivitāti.

Anketēšana

Lai iegūtu priekšstatu par migrēnas ārstēšanu gan no ārstu, gan no pacientu viedokļa, latviešu valodā tika izstrādātas 2 veidu anketas (pacientu un ārstu). Anketas bija anonīmas.

Ārstu anketēšana

Neirologu biedrības sēdē 2014. gada 26. novembrī tika veikta neirologu un algologu anketēšana. Aptaujas rezultātā tika savāktas 47 anketas papīra formātā, neviena no aptaujas anketām netika atzīta par nederīgu.

Pacientu anketēšana

Tā tika veikta interneta www.visidati.lv portālā, kā arī aptiekās SIA “Raunas aptieka” Cēsu 2a, Raunā, Raunas novada, SIA “Lizuma aptieka” Lizumā, Gulbenes novadā un SIA “UNION MED” Baznīcas laukums 6, Smiltēnē, Smiltenes novadā. Respondentu mērķa grupa sastāvēja no migrēnas pacientiem. Respondentu anketēšana veikta laika posmā no 2015.gada 2. janvāra līdz 2015.gada 31. martam. Aptaujas rezultātā tika savāktas 93 anketas, no kurām 8 tika atzītas par nederīgām nepilnīgas un neatbilstošas aizpildīšanas dēļ.

Datu apstrāde

Darbā tika pielietota kvantitatīvā pētniecības metode un datu statistiskā apstrāde. Datu apstrādāšanai izmantots portāla www.visidati.lv apkopojums Microsoft Excel datorprogrammā, datu attēlošanai statistiskai apstrādei arī izmantota Microsoft Excel datorprogramma. Apkopotie rezultāti tika attēloti tabulās un attēlos.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Neskatoties uz ilgstošiem pētījumiem, kas veikti, lai noskaidrotu migrēnas patofizioloģiju, diemžēl slimības mehānisms līdz galam vēl nav izprasts, līdz ar to arī nepastāv universālas ārstēšanas vai profilakses metodes.

Šobrīd lietošanā pieejamās modernākās specifiskās pretmigrēnas zāles, it īpaši triptānu klases zāles, ļauj migrēnas pacientiem cerēt uz problēmas risināšanu, tomēr jāpiebilst, ka atsevišķos gadījumos triptāni ir tikpat efektīvi vai pat mazāk efektīvi nekā tradicionālie pretspāņu līdzekļi, kā piemēram, aspirīns.

Maģistra darbā tika izvirzīts mērķis: izpētīt pretmigrēnas zāļu apriti laika periodā no 2009. gada līdz 2013. gadam aptieku tīklā „Mana aptieka”.

Darbā ir izvirzīti šādi uzdevumi:

- 1) pamatojoties uz literatūras datiem raksturot migrēnas veidus, tās rašanās iemeslus un izpratni par darbības mehānismu, kā arī migrēnas ārstēšanas un profilakses iespējas;
- 2) veikt triptānu klases preparātu aprites datu analīzi aptieku tīkla „Mana aptieka” aptiekās;
- 3) izstrādāt divas anketas un veikt migrēnas slimnieku un ārstu neirologu, algologu aptauju;
- 4) apstrādāt un analizēt pacientu un ārstu aptaujā iegūtos datus.

Rezultātu un diskusijas sadaļā visi iegūtie dati tiks apkopoti tabulās un attēlos, kā arī veikts iegūto datu salīdzinājums.

3.1. Triptānu medikamentu aprites datu analīze

125 aptieku tīkla “Mana aptieka” aptiekās tika apkopoti un analizēti triptānu klases preparātu aprites dati par periodu no 2009. gada līdz 2013. gadam.

2009. gada dati atspoguļo farmācijas tirgū esošo triptānu klases divu preparātu aprites statistiku, t.i., sumatriptāna (*sumatriptanum*) un eletriptāna (*eletriptanum*), savukārt no 2010. gada pievienojas klāt arī frovatriptāna (*frovatriptanum*) pārdošanas dati.

Visi pārdošanas apjomu dati dažādu zāļu patēriņa salīdzināšanai tika pārrēķināti DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā.

Saskaņā ar ZVA datiem (ZVA, 2015):

DDD (Sumatriptāns) = 50 mg

DDD (Eletriptāns) = 40 mg

DDD (Frovatriptāns) = 2.5 mg

Latvijas iedzīvotāju skaits no 2009. gada līdz 2013. gadam (Latvijas Republikas Iekšlietu ministrijas Pilsonības un migrācijas lietu pārvalde, 2015):

uz 2009. gadā 01. jūliju – 2261603 iedzīvotāji,

uz 2010. gadā 01. jūliju – 2245357 iedzīvotāji,

uz 2011. gadā 01. jūliju – 2224230 iedzīvotāji,

uz 2012. gadā 01. jūliju – 2207708 iedzīvotāji,

uz 2013. gadā 01. jūliju – 2188920 iedzīvotāji.

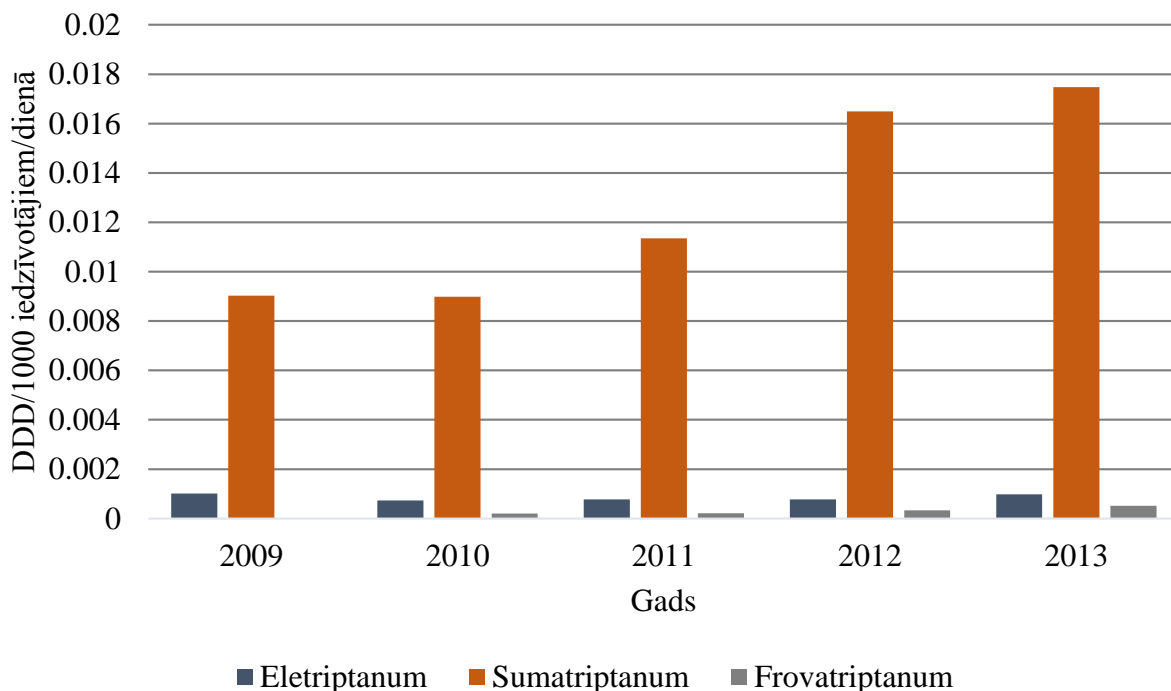
Izmantojot šos datus, pēc formulas visām aktīvām vielām tika aprēķināta DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā.

Eletriptāna, frovatriptāna un sumatriptāna DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā redzamas 3.1.1. tabulā 3. pielikumā.

Tātad frovatriptāns tiek izrakstīts un lietots ievērojami mazāk nekā eletriptāns un sumatriptāns. Neskatoties uz to, ka tas ir otrās paaudzes triptānu klases preparāts, tas joprojām tiek lietots ļoti ierobežoti, pārsvarā to izraksta menstruālas migrēnas ārstēšanai, jo saskaņā ar literatūras datiem tas ir efektīvāks tieši šim migrēnas veidam.

Statistiski apkopojot iegūtos datus, var salīdzināt nozīmēto DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā visām aktīvām vielām 5 gadu garumā, skatīt 3.1.1. attēlu.

Triptānu DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā salīdzinājums no 2009. gada līdz 2013. gadam



3.1.1. att. Triptānu klases preparātu DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā salīdzinājums laika periodā no 2009. gada līdz 2013. gadam

Grafikā var redzēt, ka sumatriptāns ir līderis triptānu grupā, to nozīmē ievērojami (līdz pat 10 reizēm) biežāk nekā eletriptānu. Savukārt, frovatriptāns ir vismazāk izrakstītais triptāns.

Salīdzinot izrakstīto DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā, gadu garumā var secināt, ka triptānu klases preparātu patēriņš Latvijā pastāvīgi aug, iegūtais rezultāts viennozīmīgi korelē ar pasaules tendencēm un migrēnas pacientu skaita nemitīgu pieaugumu. 2009. un 2010. gada salīdzinoši līdzīgu triptānu patēriņu (bez pieauguma) var izskaidrot ar ekonomisko situāciju valstī, jo triptānu klases preparāti ir samērā dārgi, un, ņemot vērā, ka triptāni neietilpst Valsts kompensējamo medikamentu sarakstā, daudzi migrēnas pacienti izvēlas mazāk efektīvas, bet lētākas zāles, piemēram, tradicionālus pretsāpju līdzekļus (piemēram, aspirīnu).

Salīdzinot 2009. gada un 2010. gada triptānu patēriņu, var izdarīt vairākus secinājumus par frovatriptāna ietekmi uz sumatriptāna un eletriptāna nozīmēšanu (patēriņu), skatīt 3.1.2. tabulā.

Frovatriptāns ir reģistrēts Latvijā 2005. gadā (ZVA, 2015), bet līdz 2009. gadam pēc iegūtajiem datiem to vispār neizmantoja.

2010. gadā ar frovatriptāna parādīšanos, vēl vairāk palielinājās sumatriptāna īpatsvars, acīmredzot frovatriptāns ir “iekarojis” vietu to pacientu vidū, kas lietoja eletriptānu, nevis sumatriptānu.

Šī tendence saglabājas arī nākamajos gados, gan 2011. gadā, gan 2012. gadā novēro sumatriptāna īpatsvara pieaugumu. Savukārt, 2013. gadā sumatriptāna patēriņš samazinājās par 2%.

2011. gadā sumatriptāna īpatsvars pieauga tikai par 1% uz eletriptāna rēķina, tāpēc ka, neskatoties uz to, ka frovatriptāna dati ir pieejami par visiem 12 mēnešiem (salīdzinājumā ar 2010. gadu, kad dati atspoguļoja 3 mēnešu lietošanu), tā īpatsvars nav mainījies (2%).

Jāatzīmē, ka 2013. gadā sumatriptāna īpatsvars samazinājās, kaut arī nenozīmīgi – tikai par 2%, tomēr šis samazinājums notika uz abu konkurentu rēķina, jo palielinājās gan eletriptāna, gan frovatriptāna patēriņš par 1%.

Sumatriptāna patēriņš palielinās, pat neskatoties uz 2013. gada patēriņa kritumu. Eletriptāna īpatsvars samazinās uz frovatriptāna un sumatriptāna rēķina, atkal 2013. gada patēriņa īpatsvara pieaugums par 1% šo tendenci neatbalsta. Frovatriptāna lietošana katru gadu (piecu gadu garumā) nedaudz pieaug.

3.1.2. tabula

Triptānu klases medikamentu aprites sadalījums laika periodā no 2009. gada līdz 2013. gadam

| Aktīvā viela | Triptānu aprites sadalījums, % | | | | |
|----------------------|--------------------------------|------|------|------|------|
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| Sumatriptāns | 90% | 91 % | 92% | 94% | 92% |
| Eletriptāns | 10% | 7% | 6% | 4% | 5% |
| Frovatriptāns | | 2% | 2% | 2% | 3% |

Kaut gan literatūrā nav norādīta triptānu lietošanas sezonālitate, darba autore sadalīja triptānu lietošanu pa ceturkšņiem ar mērķi noskaidrot, vai eksistē sezonālitates korelācijas šo preparātu lietošanā, kas, savukārt, nozīmē hipotētisku migrēnas lēkmju pieauguma atkarību no gadalaika.

2009. gadā sumatriptāna lietošanas maksimums 3. trimestrī (no septembra līdz decembrim), un eletriptāna lietošanas maksimums ir 1. trimestrī (no janvāra līdz aprīlim) skatīt 3.1.1. tabulu 3. pielikumā.

2010. gadā sumatriptāna lietošanas maksimums arī ir 3. trimestrī (no septembra līdz decembrim), eletriptāna lietošanas maksimums ir 1. trimestrī, savukārt, ņemot vērā, ka frovatriptāns 2010. gadā tika lietots tikai 3 mēnešus, ir grūti atzīmēt tā lietošanas maksimumu.

2011. gadā sumatriptāna lietošanas maksimums ir 3. trimestrī, eletriptāna un frovatriptāna lietošanas maksimums ir 2. trimestrī.

2012. gadā sumatriptāna lietošanas maksimums ir 2. trimestrī. Eletriptāna lietošanas maksimums ir 3. trimestrī, frovatriptāna lietošanas maksimums ir arī 3. trimestrī.

2013. gadā sumatriptāna lietošanas maksimums ir 2. trimestrī. Eletriptāna lietošanas maksimums ir 3. trimestrī. Frovatriptāna lietošanas maksimums ir 3. trimestrī.

Apkopojot iepriekš teikto, var secināt, ka triptānu lietošanas maksimumi ir 3. trimestrī.

Ņemot vērā literatūras daļā apskatīto informāciju par migrēnas triģeriem, var izteikt hipotēzi, ka 3. trimestra triptānu lietošanas maksimumi ir saistīti ar svēkiem un iespējams, saistīti ar paaugstinātu stresu skolnieku un studentu vidū (respektīvi, arī viņu vecāku). 3. trimestrī ir vērojami triptānu lietošanas maksimumi vairākos gados, ņemot vērā, ka Latvijā šajā trimestrī parasti sākas apkures sezona, var pieļaut domu, ka sauss gaiss iekštelpās un temperatūru svārstības pirms apkures pieslēgšanas var radīt lielāku migrēnas lēkmju varbūtību.

Apkopojot šīs nodaļas informāciju, var secināt, ka triptānu lietošana Latvijā nemitīgi pieaug, tātad paaugstinās migrēnas pacientu skaits, kā arī triptānu klases preparātu augstās izmaksas netraucē to iegādi. Visu triptānu vidū sumatriptāns ir viennozīmīgs patēriņa līderis, tā īpatsvars zāļu tirgū joprojām pieaug. Frovatriptāna izrakstīto DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā arī konstanti pieaug, savukārt, eletriptāna īpatsvars samazinās.

3.2. Ārstu neirologu aptaujas rezultāti un analīze

Ārstu neirologu anonīmā aptauja tika veikta neirologu biedrības sēdē 2014. gada 26. novembrī. Anketēšanas rezultātā tika iegūtas 47 anketas, no kurām visas ir derīgas. Anketa sastāv no 16 jautājumiem (skat. 1. pielikumu).

3.2.1. Vispārējā informācija

Saskaņā ar iegūtiem datiem apmēram puse no aptaujātajiem atzīst, ka slimnieku skaits ir pieaudzis pēdējo gadu laikā, skatīt 3.2.1.1. tabulu.

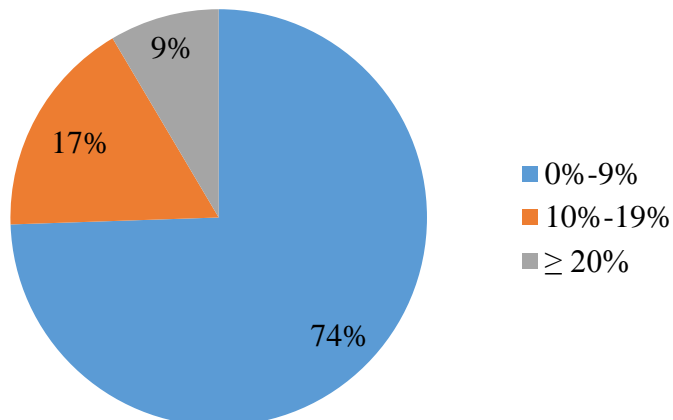
3.2.1.1. tabula

Vai ir pieaudzis migrēnas pacientu skaits?

| Atbilde | Atbilžu skaits, % |
|---------|-------------------|
| Jā | 47% |
| Nē | 53% |

Tuvu vienai desmitajai daļai (9%) neirologu atzīmē, ka migrēnas pacientu īpatsvars praksē ir augsts: šo ārstu praksē ir 20% un vairāk migrēnas slimnieku, savukārt 74% norāda, ka viņu pacientu vidū ir tikai līdz 9% migrēnas pacientu, skatīt 3.2.1.1. attēlu.

Migrēnas pacientu īpatsvars neirologu praksē



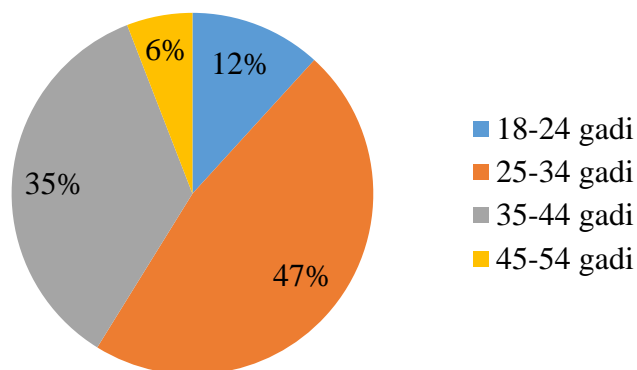
3.2.1.1. att. Migrēnas pacientu īpatsvars neirologu praksē (respondentu skaits 47)

Migrēnas pacientu vidējais vecums ārstu praksēs ir stipri atšķirīgs. Pozitīvi ir tas, ka neviens no respondentiem nav norādījis pacientu vidējo vecumu mazāk par 18 gadiem, kaut gan ir norādīti 5 pacienti jaunāki par 18 gadiem, tomēr, ņemot vērā literatūras apskatā pasaules tendences uz migrēnas slimnieku vecuma samazināšanos, ir grūti saprast, vai Latvijā tiešām ir maz bērnu pacientu ar migrēnu vai arī viņi negriežas pie speciālistiem. Pārējie aptaujā iegūtie dati sakrīt ar

pasauls tendencēm, aptaujas rezultāti parāda, ka vislielākais pacientu skaits ir vecumā no 25 līdz 34 gadiem (47%), šis pacientu skaits mainās pēc vecuma grupām: paaugstinās no pusaudžu gadiem līdz vidējam vecumam (sievietēm vislielākais procents reproduktīvajā vecumā) un tad samazinās ar vecuma pieaugumu, skatīt 3.2.1.2. attēlu.

Sievietes biežāk (divas trīs reizes) cieš no migrēnas nekā vīrieši, sievietēm raksturīgas biežākas un stiprākas migrēnas lēkmes, kā arī migrēna var attīstīties jebkurā vecumā, bet 90% gadījumos pirmā lēkme notiek līdz 40 gadiem. Statistiski apkopojot migrēnas slimnieku datus, var apgalvot, ka ar migrēnu slimo visvairāk attīstītās valstīs, slimo aptuveni katrs astotais pieaugušais. Visbiežāk slimība parādās vecumā no 21 līdz 54 gadiem (Davidoff R.A., 2002).

Migrēnas pacientu vidējais vecums



3.2.1.2. att. Migrēnas pacientu vidējais vecums (gados)

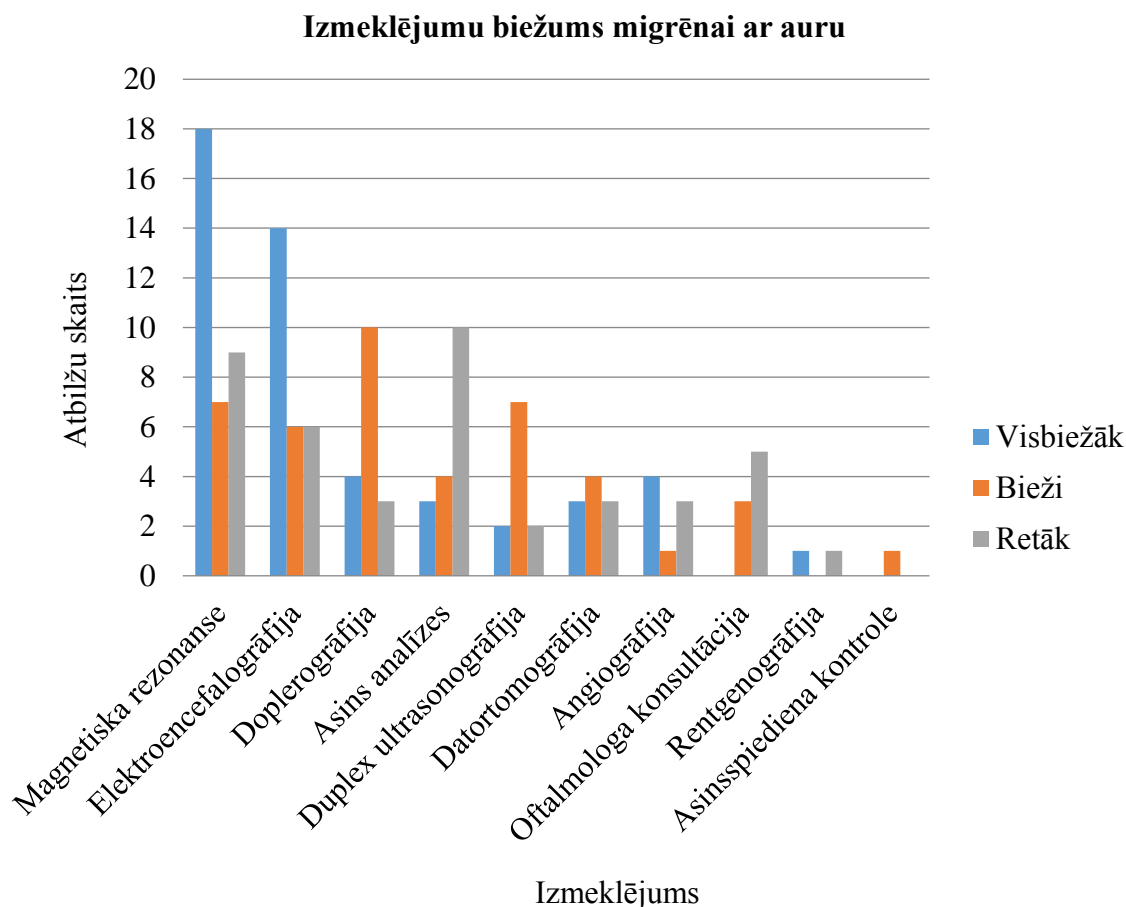
Migrēnu ar auru sauc par klasisko jeb parasto migrēnu, jo tieši šis migrēnas veids ir visizplatītākais, tomēr mūsu respondentu domas dalās, tikai četri (9%) speciālisti atzīmēja, ka viņu migrēnas pacientu vidū ir 60% un vairāk pacientiem ir migrēna ar auru, toties 17 (36%) norāda, ka viņu migrēnas pacientu vidū ir tikai līdz 9% pacientu ar klasisko migrēnu, skatīt 3.2.1.2. tabulu.

3.2.1.2. tabula

Pacientu skaits ar migrēnu ar auru

| Pacienti ar migrēnu ar auru | 0%-9% | 10%-20% | 20%-30% | 30%-40% | 40%-50% | ≥ 60% |
|-----------------------------|-------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Atbilžu skaits, % | 36 | 19 | 6 | 11 | 19 | 9 |

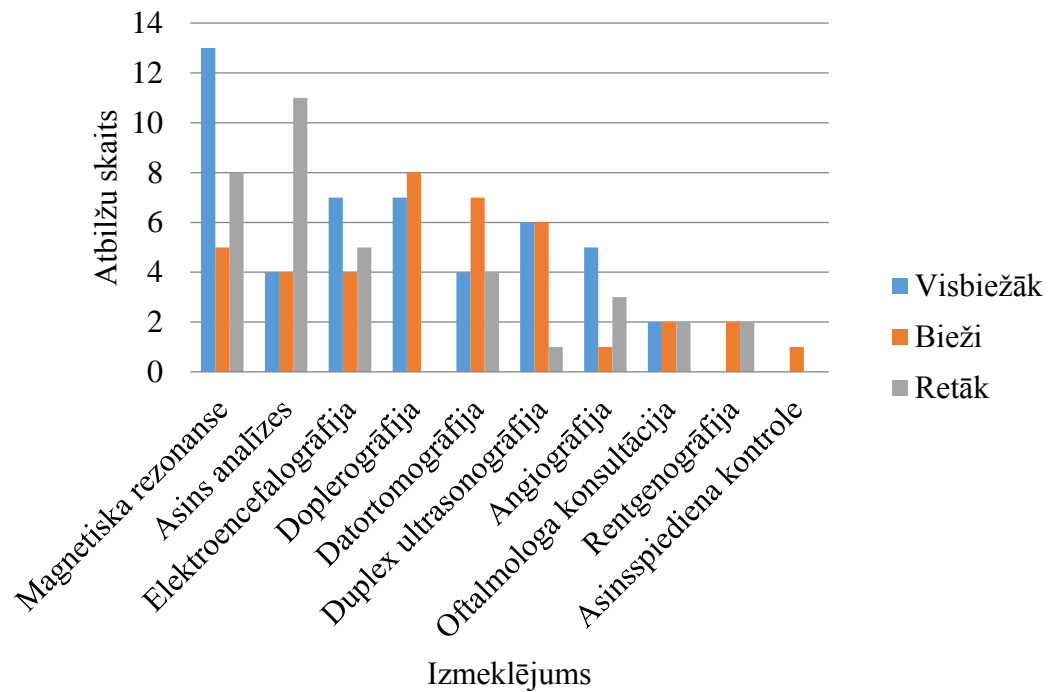
Pirms konstatēt pacientam migrēnu, ārsti izslēdz citas iespējamās diagnozes tādas kā smadzeņu dažādi jaunveidojumi, asinsvadu malformācijas, hipertensija, kakla skriemeļu un muskuļu hondroze u.c. novirzes, dažādi asinsrites traucējumi, hormonālās problēmas u.c. Šim nolūkam pacientam ar un bez auras simptomiem, kurš sūdzas par galvassāpēm, nozīmē analīzes un instrumentālos izmeklējumus, skatīt 3.2.1.3. un 3.2.1.4. attēlu.



3.2.1.3. att. Instrumentālie izmeklējumi un analīzes pacientiem ar migrēnu ar auras simptomiem

Migrēnu bez auras simptomiem ir grūtāk noteikt, jo auras simptomi ir viens no pamata kritērijiem, pēc kuriem speciālists var identificēt migrēnu. Simptomu trūkums ļauj domāt par citām problēmām organismā, tāpēc šajā gadījumā biežāk nozīmē asins analīzes, lai izslēgtu hormonālus un citus traucējumus, skatīt 3.2.1.4. attēlu.

Izmeklējumu biežums migrēnai bez auras



3.2.1.4. att. Instrumentālie izmeklējumi un analīzes pacientiem ar migrēnu bez auras simptomiem

3.2.2. Migrēnas trigeri un profilakse

Pētot migrēnas trigerus, var secināt, ka tiek izdalīti daži faktori, kuri ir pieminēti praktiski visos pētījumos, zinātniskajos rakstos vai grāmatās: stress un nogurums, spilgta gaisma un troksnis, kā arī dažādi ēdieni un dzērieni. Pētījumā respondenti arī apliecina, ka zemāk minētie faktori ir visbiežākie migrēnas trigeri jeb provocējošie faktori. Respondenti sarindoja trigerus pēc svarīguma:

- 1) stress (37),
- 2) redzes piepūle (10),
- 3) apgaismojums (8),
- 4) troksnis (9),
- 4) alkohols (8),
- 5) ēdiens (8),

- 6) laika apstākļu maiņa (6),
- 7) citi faktori (skat. zemāk).
- 8) kofeīns (1).

Kā citi faktori minēti menstruālais cikls (2), estrogēna līmeņa maiņa, hormonālie traucējumi, smaržas, bezmiegs, režīma maiņa un sociālie faktori. Hormonālie faktori, tai skaitā estrogēna līmeņa svārstības un ar menstruālo ciklu saistītas hormonālās svārstības, ir menstruālās migrēnas izraisošie faktori.

Migrēnas profilakse ir viens no būtiskākajiem migrēnas vispārējās terapijas elementiem, jo atsevišķos gadījumos migrēnas lēkmi ir samērā grūti apstādināt vai samazināt to intensitāti vai biežumu, tad terapijas pamatmērķis ir veiksmīga profilakses stratēģija. Profilakse ir nepieciešama, ja pacients cieš no migrēnas komplikācijām it īpaši no hroniskās migrēnas vai migrenozā statusa, kad migrēnas lēkmes ne tikai pasliktina dzīves kvalitāti, bet ievērojami ietekmē cilvēka darba spējas un garīgo stāvokli.

Profilaktiskā stratēģija ietver sevī nemedikamentozos pasākumus, medikamentozo terapiju, kā arī abu iepriekšminēto kombināciju, arī abus kopā. Gadījumā, ja migrēnas lēkmes nav īpaši biežas un to intensitāte ir samērā neliela, tad izvēlas tikai nemedikamentozos pasākumus, ja migrēnas lēkmju biežums ir augstāks par 2 reizēm mēnesī vai arī pirms lēkmēm cilvēks cieš no ilgstošiem un smagiem auras simptomiem, tad lieto arī medikamentozos līdzekļus, bet gadījumā, ja pacients cieš no migrēnas komplikācijām, tad lieto intensīvu medikamentozo profilaksi un plašu nemedikamentozo pasākumu klāstu. Profilakses mērķis ir mazināt lēkmju intensitāti un auras simptomus, kā arī reducēt lēkmju biežumu.

Respondenti norādīja nemedikamentozos un medikamentozos profilakses līdzekļus. Svarīgākos profilakses pasākumus var redzēt 3.2.2.1. tabulā.

3.2.2.1. tabula

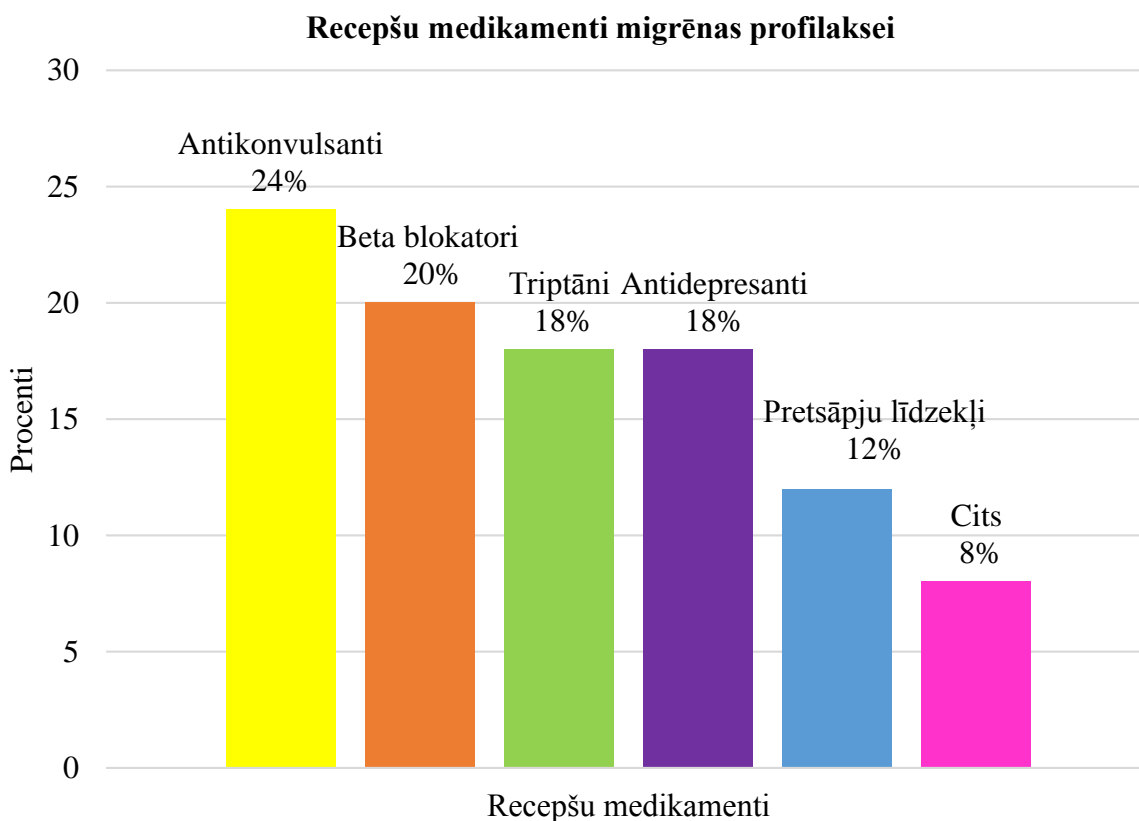
Vissvarīgākie migrēnas profilaktiskie pasākumi

| Migrēnas profilakses pasākums | Atbilžu skaits, % |
|-------------------------------|-------------------|
| Ievērot dienas režīmu | 41 |
| Nodrošināt stresa menedžmentu | 24 |
| Ievērot miega režīmu | 14 |
| Ievērot diētu | 7 |
| Profilaktiskā zāļu lietošana | 7 |

| | |
|--|---|
| Mainīt darbu | 3 |
| Fiziskas aktivitātes | 2 |
| Izvairīties no provocējošiem faktoriem | 2 |

Kā jau tika minēts, īpaši smagos gadījumos migrēnas profilaksei ārsti iesaka lietot zāles. Anketā zāles tika sadalītas recepšu un bezrecepšu zālēs.

Visplašāk migrēnas profilaksei lietotās zāles ir atspoguļotas 3.2.2.1. attēla grafikā.

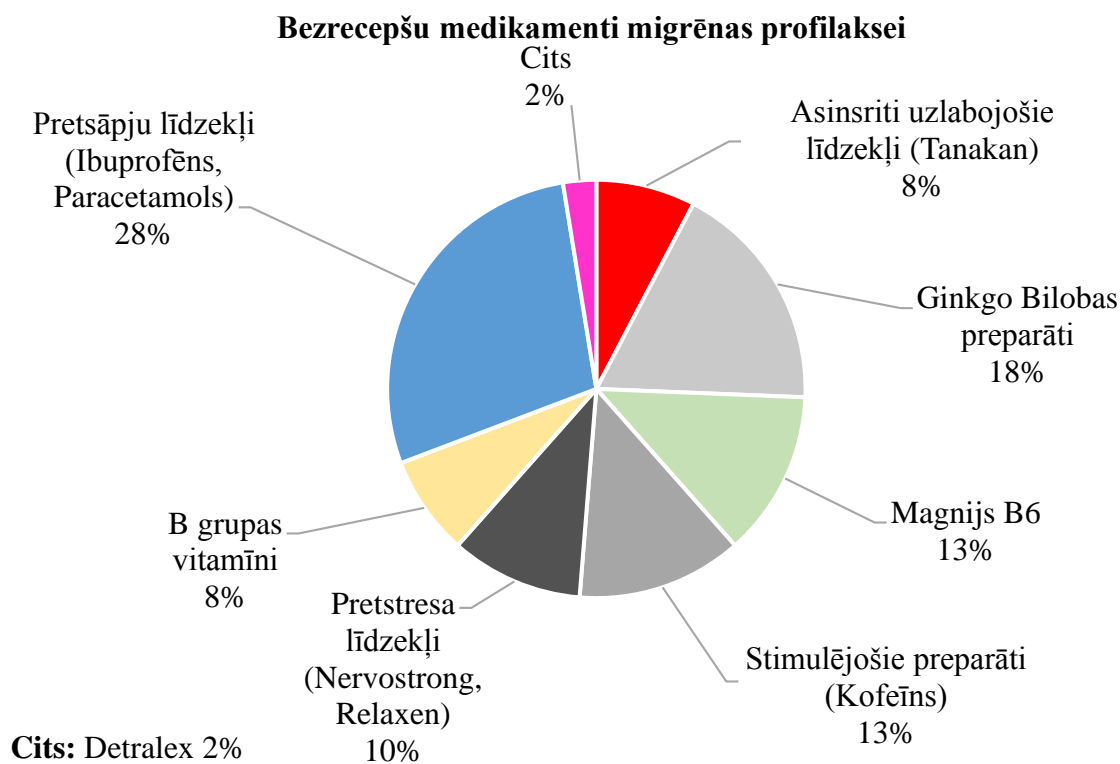


Citi: vazodilatatori 2%, anksiolītiskie līdzekļi 2%, asinsriti uzlabojošie līdzekļi 2%, Ca antagonisti 1%, DHE 1%

3.2.2.1. att. Recepšu zāļu preparāti migrēnas profilaksei

No bezrecepšu zālēm populārāki ir pretsāpju līdzekļi, skatīt 3.2.2.2. attēlu. Pretsāpju līdzekļus (ibuprofēns, naproksēns, paracetamols u.c.) saviem pacientiem iesaka 28% ārstu.

Asinsriti uzlabojošus preparātus, kā Tanakan un pretstresa (Nervostrong, Relaxen u.c.), iesaka saviem pacientiem 8% un 10% respondentu. Jāatzīmē, ka 18% respondentu iesaka Ginkgo Bilobas preparātus un 13% respondentu - dažādus stimulējošus preparātus, tai skaitā arī kofeīnu.



3.2.2.2. att. Bezrecepšu zāļu preparāti migrēnas profilaksei

Migrēnas profilaksei izmanto arī uztura bagātinātājus, no kuriem populārākie ir magnija preparāti, skatīt 3.2.2.2. tabulu.

3.2.2.2.. tabula

Migrēnas profilaksei izmantotie uztura bagātinātāji

| Uztura bagātinātājs | Atbilžu skaits, % |
|--|-------------------|
| Citi (nomierinošās tējas, Ca preparāti u.c.) | 34 |
| Magnijs B6 | 31 |
| Pretstresa līdzekļi (Relaxen u.c.) | 11 |

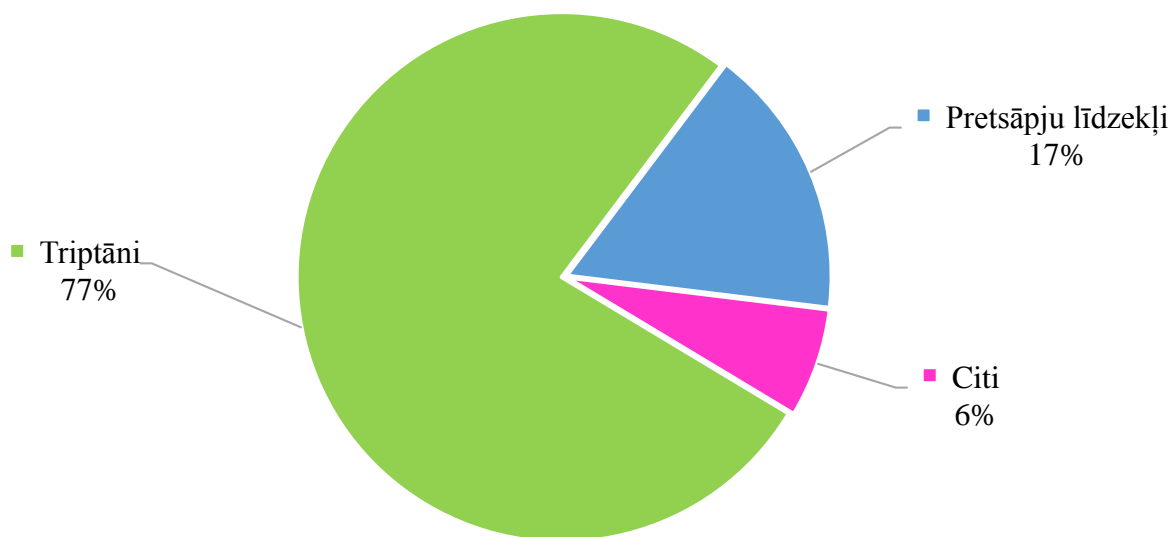
| | |
|---|---|
| B grupas vitamīni | 8 |
| Ginkgo Biloba preparāti | 8 |
| Asinsriti uzlabojošie līdzekļi (Fe preparāti u.c.) | 4 |
| Stimulējošie preparāti (enerģētiskas tējas, kofeīns u.c.) | 4 |

Ņemot vērā sāpju sindroma subjektīvu novērtējumu, diezgan grūti novērtēt arī terapijas rezultātus, jo objektīvi var analizēt tikai lēkmju biežuma svārstības, savukārt, lēkmju intensitāti var novērtēt tikai subjektīvi. 58% respondenti atzīmē, ka viņiem nācies reti mainīt migrēnas profilaksei nozīmētos līdzekļus, 19% vispār nav to darījuši, un tikai 23% respondentu nācās bieži mainīt profilakses terapiju. 86% gadījumos profilakses metodiku nācās mainīt neefektīvas terapijas dēļ, savukārt, 66% respondentu atzīmē, ka viņu praksē zāļu terapijas maiņa bija bieži saistīta ar nepieņemamām blakusparādībām un 6% gadījumos pacientu blakus slimību saasināšanās dēļ.

3.2.3. Migrēnas lēkmju kupēšana

Migrēnas lēkmju kupēšanai izmanto kā klasiskos pretsāpju līdzekļus, tā arī specifiskus pretmigrēnas preparātus, tādu kā sumatriptānu. Neskatoties uz sumatriptāna augstām izmaksām (vidējā triptānu preparātu cena bija ap 5,12 EUR par tableti) salīdzinājumā ar klasiskajiem pretsāpju līdzekļiem (kuru izmaksas ir aptuveni 0.10-0.15 EUR par tableti), tas ir ļoti iecienīts. 77% respondentu norāda, ka lēkmju apstādināšanai izraksta saviem pacientiem tieši triptānu klases preparātus, skatīt 3.2.3.1. attēlu.

Visbiežāk lietojamie medikamenti migrēnas lēkmju kupēšanai

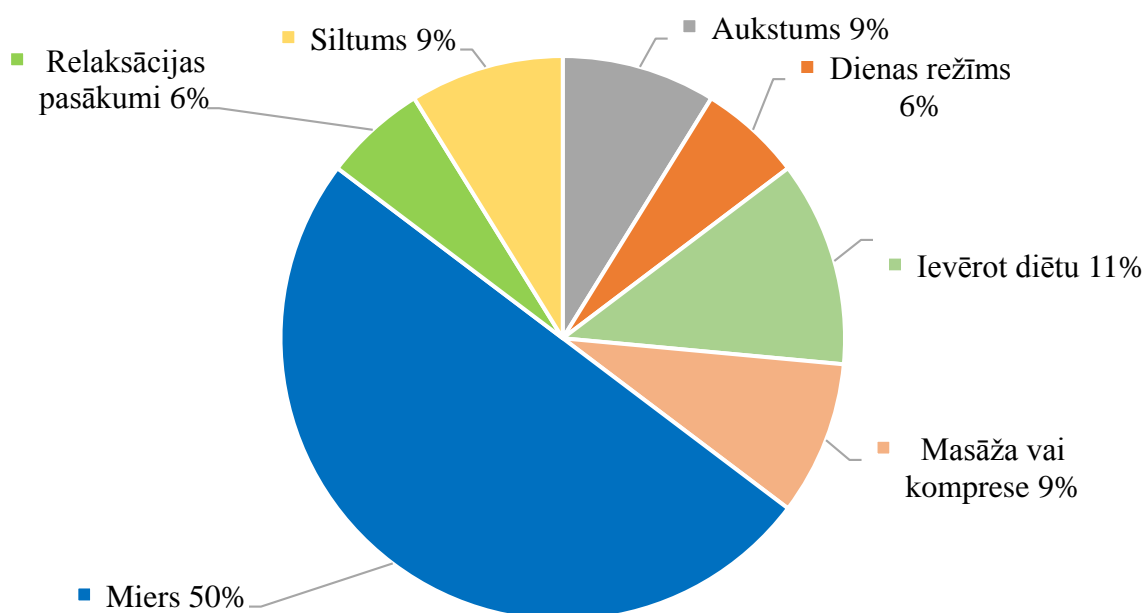


Citi: MgSO4 1%, opioīdi 1%, miorelaksanti 2%, antidepresanti 2%

3.2.3.1. att. Medikamenti migrēnas lēkmju kupēšanai

Neskatoties uz moderno specifisko zāļu lietošanu, daudzi speciālisti iesaka veikt konkrētus nemedikamentozus pasākumus lēkmju veiksmīgākai un ātrākai pārvarēšanai, populārākie pasākumi, pēc ārstu domām, ir miers, auksta komprese pie galvas un kakla, masāžas un diēta, skatīt 3.2.3.2. attēlu.

Nemedikamentozie pasākumi migrēnas lēkmju kupēšanai

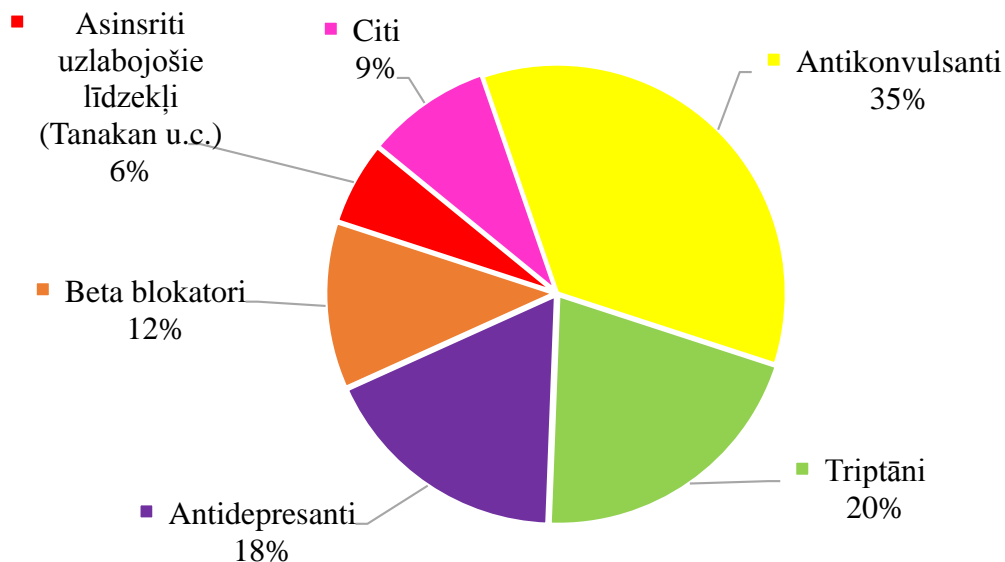


3.2.3.2. att. Nemedikamentozie pasākumi migrēnas lēkmju pārvarēšanai

3.2.4. Hroniskā migrēna

Jāatzīmē, ka, neskatoties uz triptānu efektivitāti, hroniskas migrēnas ārstēšanai biežāk izraksta antikonvulsantus (pretepilepsijas zāles), bet triptānus nozīmē gandrīz tikpat bieži kā antidepresantus, skatīt 3.2.4.1. attēlu.

Visbiežāk lietotie medikamenti hroniskas migrēnas ārstēšanai



Citi: Pretsāpju līdzekļi 5%, Antihistamina preparāti 4%

3.2.4.1. att. Medikamenti hroniskas migrēnas ārstēšanai

Pētījumi rāda, ka grūtniecības laikā ievērojami samazinās migrēnas intensitāte un biežums. Kaut gan tiek uzskatīts, ka migrēna nav bīstama ne mātei, ne bērnam, tomēr pēdējā laikā šis pieņēmums tika nopietni apšaubīts. Pētījumi liecina, ka ir saistība starp migrēnu un hipertensiju grūtniecības laikā, ar kuru ir saistītas tādas komplikācijas kā preklampsija, gestoze u.c. , pat 19 reizes paaugstināts insulta risks, bet 5 reizes paaugstināts miokarda infarkta risks grūtniecības un pēcdzemdību periodā (Allais G. *et.al.*, 2007).

Šobrīd nav pārliecinošu datu par triptānu iedarbību uz cilvēka organismu, tos ilgstoši lietojot, kā arī nav datu par to lietošanu bērniem un grūtniecības laikā. Tomēr 5 respondenti (11%) norādīja, ka viņu pacientes būdamas stāvoklī lietoja triptānus. Tika pieminēts, ka efekts neatšķīrās no efekta, kad bija grūtniecība un tas tika lietots pēc savas iniciatīvas un vēl piemin, ka nav efekta tāpēc var secināt, ka nav vērts lieki riskēt un lietot tos grūtniecības laikā. Savukārt, triptānu izmantošanu pacientiem jaunākiem par 16 gadiem ir atzinuši pāris ārstu, kā efektīvu, jo respondentiem ir bijuši 5 pacienti jaunāki par 16 gadiem un visos 5 gadījumos zāles bija efektīvas.

No iepriekš teiktā var secināt, ka Latvijas neirologi kopumā seko pasaules tendencēm migrēnas terapijā un profilaksē un atbalsta tās, tomēr ir aspekti, kuros Latvijas ārstu viedoklis atšķiras no literatūrā apskatītiem datiem, piemēram, par migrēnas pacientu skaita konstantu

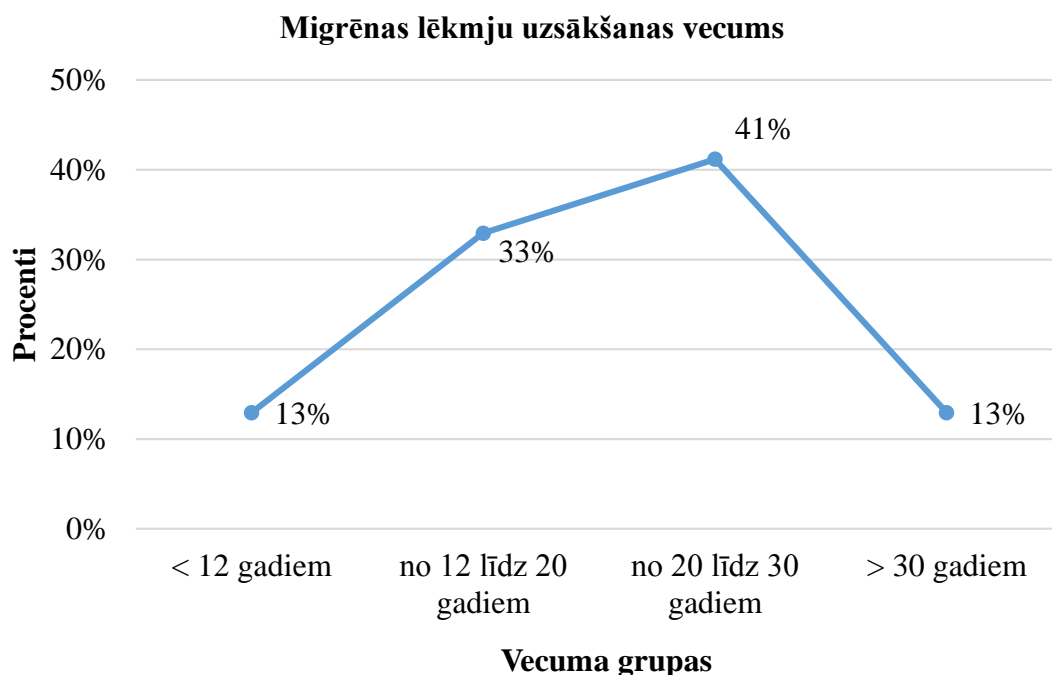
pieaugumu, daži speciālisti vēl joprojām izmanto kalcija antagonistus migrēnas lēkmju profilaksei, kaut gan ir pierādīts, ka šīs zāles nav iedarbīgas (Welch K. M. A., 1993). Latvijā šobrīd ir pieejama modernākā aparatūra, ar kuras palīdzību var veikt visdažādākos izmeklējumus un daudz precīzāk noteikt diagnozi.

3.3. Migrēnas pacientu aptaujas rezultāti un analīze

Aptaujas laikā tika savāktas 93 anketas, no kurām 8 tika atzītas par nederīgām. Pacientu aptaujas anketa sastāv no 24 jautājumiem, uz kuriem iegūto atbilžu apkopojums ir tālāk izklāstīts maģistra darbā.

1. jautājums. Kādā vecumā Jums sākās migrēnas lēkmes?

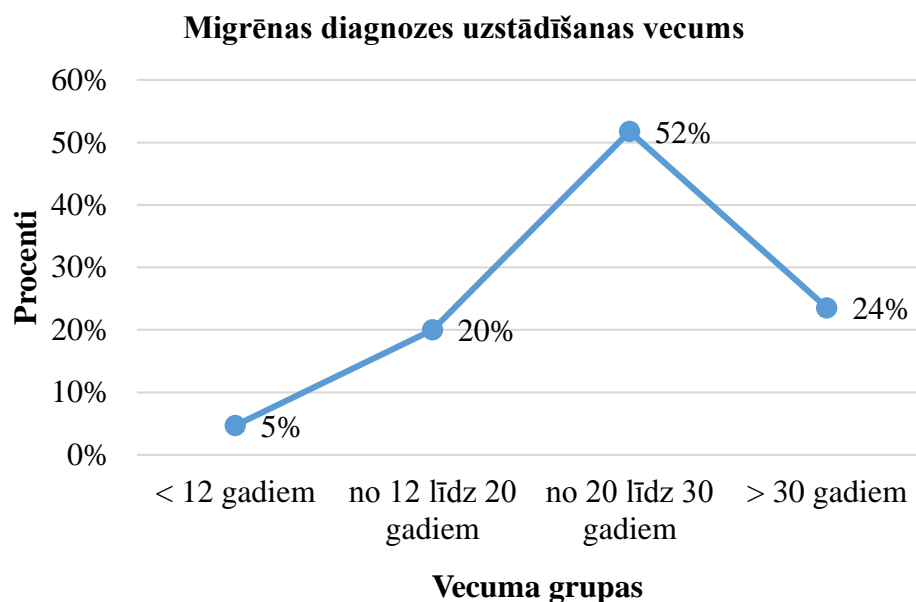
Vairākums respondentu (41%) norādīja, ka viņiem pirmās migrēnas lēkmes sākās vecumā no 20 līdz 30 gadiem, vismazāk respondentu norādīja, ka viņiem migrēnas lēkmes sākās pirms 12 gadiem un pēc 30 gadiem, tomēr šajās kategorijās ir pa 13 %, kas ir samēra augsts rādītājs, skatīt 3.3.1. attēlu.



3.3.1. att. Migrēnas lēkmju uzsākšanas vecums

2. jautājums. Kādā vecumā Jums tika uzstādīta diagnoze - migrēna?

Mūsu valstī tradicionāli lielākā daļa iedzīvotāju negriežas pie ārstiem ar pirmo slimības simptomu parādīšanos, kas bieži vien noved līdz ļoti bēdīgām sekām. Migrēnas gadījumā, neskatoties uz to, ka varam redzēt vislielāko respondentu skaitu kategorijā no 20 līdz 30 gadiem, kas atbilst maksimumam iepriekšējā jautājumā, ir jākonstatē, ka pirmajā un otrajā grupā šis rādītājs ir ievērojami zemāks par iepriekšējā jautājuma rādītāju, t.i., 5% salīdzinājumā ar 13% un 20% salīdzinājumā ar 33%, tas nozīmē, ka 8% un 13% respondentu nav griezušies pie ārsta savlaicīgi, skatīt 3.3.2. attēlu.



3.3.2. att. Migrēnas diagnozes uzstādīšanas vecums

3. jautājums. Vai Jūs varat vienu vai divas dienas pirms migrēnas pamanīt nelielas izmaiņas?

Lielākā daļa pacientu (74%) atzīmēja kādu simptomu parādīšanos pirms lēkmes sākuma, kas pilnībā atbilst literatūras datiem par migrēnas ar auru lielāku izplatību, salīdzinot ar migrēnu bez auras. Savukārt, jāatzīmē, ka tikai 1% respondentu norādīja tādu auras simptomu kā slikta dūša, kaut gan to uzskata par vienu no auras pamat simptomiem, skatīt 3.3.1. tabulā.

3.3.1. tabula

Auras simptomi pirms lēkmes

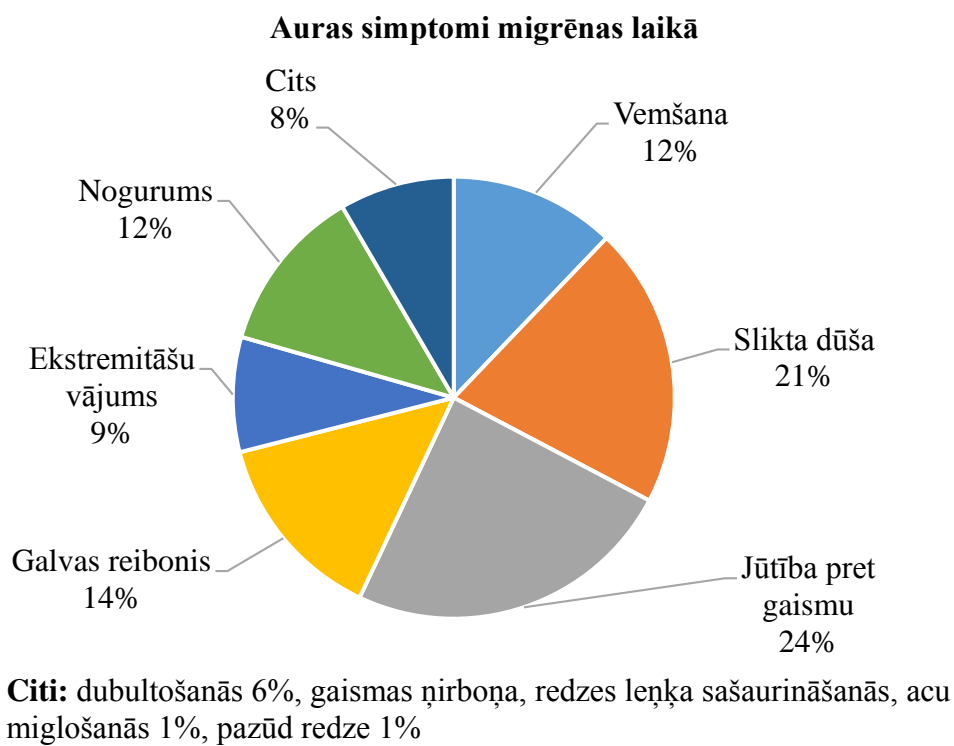
| Auras simptoms | Atbilžu skaits, % |
|---|-------------------|
| Nav auras simptomu pirms migrēnas lēkmes | 26% |
| Kakla stīvums | 19% |
| Jūtība pret gaismu | 15% |
| Jūtība pret skaņām | 11% |
| Cits (rokkraksta izmaiņas, problēmas ar redzi, galvas nīdēšana) | 11% |
| Miegainība | 10% |
| Depresija | 9% |

4. jautājums. Vai Jūs ciešat no migrēnas: ar auru vai bez auras?

Uz šo jautājumu 36 respondenti (42%) atbildēja, ka cieš no migrēnas ar auru un 49 (58%) atbildēja, ka viņiem esot migrēna bez auras. Šie dati ir pretrunā ne tikai ar literatūras datiem, bet arī ar iepriekšējā jautājumā iegūtiem rezultātiem, līdz ar to darba autore pieļauj domu, ka daži respondenti vienkārši nezina, kas ir aura un neatšķir migrēnu ar auru no migrēnas bez auras, jo 74% respondentu konstatēja lēkmju priekšvēstnešu iestāšanos iepriekšējā jautājumā un pat norādīja konkrētu simptomu, savukārt šajā jautājumā 58% atbildēja, ka viņiem esot migrēna bez auras.

5. jautājums. Ja Jums ir migrēna ar auru, tad kādas pazīmes Jums parādās migrēnas laikā?

Izplatītākās atbildes šajā jautājumā ir jūtība pret gaismu, kuru izjūt 24% respondentu, un slikta dūša, kuru izjūt 21% migrēnas pacientu, savukārt galvas reibonis, vemšana un nogurums ir apmēram vienā līmenī, skatīt 3.3.3. attēlu. Šīs respondentu atbildes galvenokārt atbilst literatūrā atrodamai statistikai, jo jūtība pret gaismu, nogurums un vemšana ir biežākās galvassāpju pavadošās blakusparādības (BorsookD.*etal.*,2012).



3.3.3. att. Auras simptomi migrēnas laikā

6. jautājums. Cik bieži Jums ir migrēnas lēkmes?

Uz šo jautājumu 34% respondentu atbildēja, ka lēkmes viņiem esot vismaz reizi 3 mēnešos un 31% - vismaz reizi mēnesī, skatīt 3.3.2. tabulu. Jāpiemin, ka kategorijā “biežāk” 6% respondentu norādīja, ka viņiem lēkmes esot reizi nedēļā, 1% vairākas reizes mēnesī un 2% atzīmē, ka lēkmes esot biežāk kā 5 reizes mēnesī.

3.3.2. tabula

Migrēnas lēkmju biežums

| Migrēnas lēkmju biežums | Atbilžu skaits, % |
|-------------------------|-------------------|
| Reizi 3 mēnešos | 34% |
| Reizi mēnesī | 31% |
| Reizi pusgadā | 15% |
| Biežāk | 11% |
| Reizi gadā vai retāk | 9% |

Kaut arī neviena respondenta atbilde neatbilst hroniskas migrēnas kritērijiem, ir jāsaka, ka viens respondents minēja, ka viņam lēkmes bija stabili 5 reizes nedēļā pirms Topamax lietošanas uzsākšanas, lietojot zāles, lēkmju skaits saruka līdz 5-6 lēkmēm mēnesī.

Šis rādītājs ir atkarīgs no cilvēka, viņa dzīvesveida un migrēnas veida, tāpēc to ir grūti salīdzināt ar literatūras datiem, tomēr jāsaka, ka pacientu skaits, kuriem lēkmes ir biežāk par 1 reizi mēnesī, ir 11%, tas nozīmē, ka viņiem jau iestājas migrēnas komplikācijas vai tiek pieņemta neefektīva migrēnas ārstēšanas stratēģija.

7. jautājums. Cik ilgi vidēji ilgst migrēnas lēkme?

Uz šo jautājumu respondenti atbildēja, ka visbiežāk lēkmes ilgst no 3 līdz 6 stundām (25%), gandrīz tikpat augsts procents respondentu atbildēja, ka viņiem lēkmes ilgst no 12 līdz 24 stundām un vairāk par 24 stundām, starpcitu, 2 respondenti norādīja, ka viņiem lēkmes ilgst vairāk par 72 stundām (līdz pat 120 stundām), kas atbilst migrenozam statusam, skatīt 3.3.3. tabulu.

Migrēnas lēkmes ilgums

| Ilgums | Atbilžu skaits, % |
|-----------------------|--------------------------|
| No 3 līdz 6 stundām | 25% |
| No 12 līdz 24 stundām | 22% |
| Ilgāk par 24 stundām | 21% |
| No 1 līdz 3 stundām | 16% |
| No 6 līdz 12 stundām | 15% |

Šis rādītājs ir stipri atkarīgs no cilvēka, viņa dzīvesveida un migrēnas veida, tāpēc ir grūti salīdzināt ar literatūras datiem, tomēr jāpiebilst, ka cilvēku skaits, kuriem lēkme ilgst ilgāk par 24 stundām, ir 21%, tas nozīmē, ka viņiem ir vai nu migrēnas komplikācijas, vai neefektīvi piemeklēta terapijas stratēģija, savukārt, sāpju ilgums no 12 līdz 24 stundām (22%) acīmredzot nozīmē, ka pārāk vēlu ieņemtas zāles, kas ļāva lēkmei saasināties, jo efektīvas terapijas gadījumā laikā iedzertās zāles, saskaņā ar literatūras datiem, iedarbojas jau pēc 20-40 minūtēm, kas dod sāpju sindroma ievērojamu atvieglošanu 2 stundu laikā, atkārtoto sāpju gadījumā atkal jāiedzer zāles, nepieļaujot lēkmes saasināšanos, bet darba autore šajā gadījumā grib uzsvērt, ka šī atziņa ir spēkā efektīvas terapijas gadījumā, diemžēl migrēnas pacientu skaits, kuriem nav piemeklēta vai nav iespējams piemeklēt efektīvu terapiju, joprojām ir pārāk augsts.

8. jautājums. Kādas sajūtas Jums ir migrēnas lēkmes laikā?

Šajā jautājumā biežākā atbilde ir nespēja strādāt (24%), kas ir saprotami, 20 % un 19% respondentu norāda, ka viņiem esot slikta dūša un jūtīgums pret gaismu, attiecīgi retāk respondenti norāda jūtību pret skaņu, smaržām un vemšanu, skatīt 3.3.4. tabulu.

Šīs respondentu atbildes pilnībā atbilst literatūras datiem.

Sajūtas migrēnas lēkmes laikā

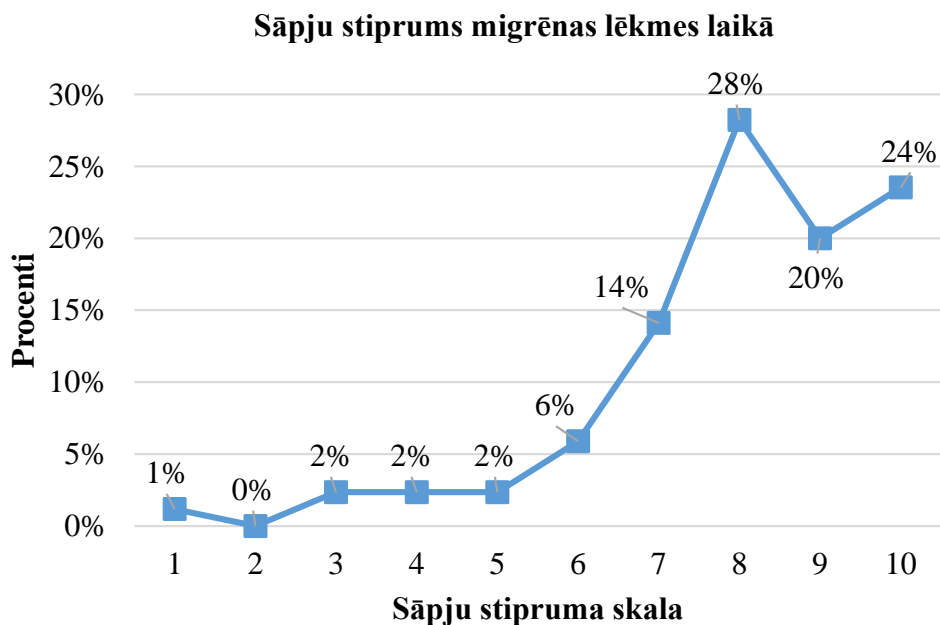
| Sajūtas migrēnas lēkmes laikā | Atbilžu skaits, % |
|--------------------------------------|--------------------------|
| Nespēja strādāt | 24% |
| Slikta dūša | 20% |

| | |
|----------------------|-----|
| Jūtīgums pret gaismu | 19% |
| Jūtība pret skaņu | 16% |
| Vemšana | 10% |
| Jūtība pret smaržām | 10% |

9. jautājums. Novērtējiet, lūdzu, Jūsu sāpju stiprumu migrēnas lēkmes laikā, kur "0" vājākās un "10" stiprākās.

Atbildes uz šo jautājumu viennozīmīgi korelē ar sāpju stipruma pieaugumu, sākot ar sāpju stipruma skalas vērtību "2", respondentu atbilžu skaits paaugstinās, paaugstinoties sāpju stipruma skalas vērtībai un sasniedzot savu maksimumu pie vērtības "8" (28%), lielākais atbilžu skaits atbilst augstām sāpju stipruma skalas vērtībām 20% - vērtībai "9" un 24% - vērtībai "10", skatīt 3.3.4. attēlu.

Pēc šī jautājuma atbildēm var secināt, ka, neskatoties uz triptānu pieejamību, pacienti izjūt ļoti stipras sāpes lēkmju laikā.

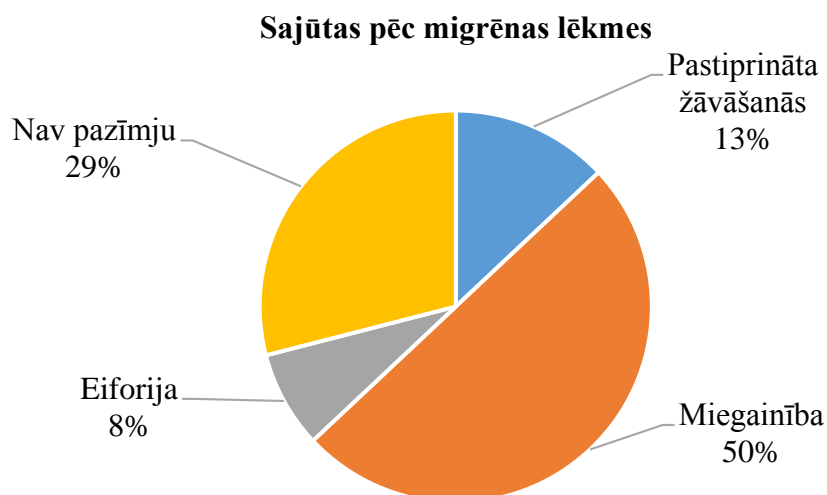


3.3.4. att. Sāpju stiprums migrēnas lēkmes laikā

10. jautājums. Vai pēc migrēnas lēkmes Jums ir kādas no šīm pazīmēm?

Atbildot uz šo jautājumu, pacienti norāda, ka visbiežāk viņiem ir miegainība, kas arī pilnībā atbilst literatūrā redzamai statistikai, pārējie simptomi ir tuvi pēc izplatības – pastiprināta žāvāšanās – 13% un eiforija – 8%, savukārt, diezgan augsts respondentu skaits norāda, ka viņi pēc lēkmes neizjūt nekādas pazīmes, skatīt 3.3.5. attēlu.

Šīs sajūtas arī lielākoties ir objektīvas, jo daudzi pacienti izjūt eiforiju no tā, ka sāpes pārgāja, daudziem tas ir zāļu izraisītais efekts, tāpēc šajā jautājumā ir grūti salīdzināt iegūtās atbildes ar literatūras datiem.



3.3.5. att. Sajūtas pēc migrēnas lēkmes

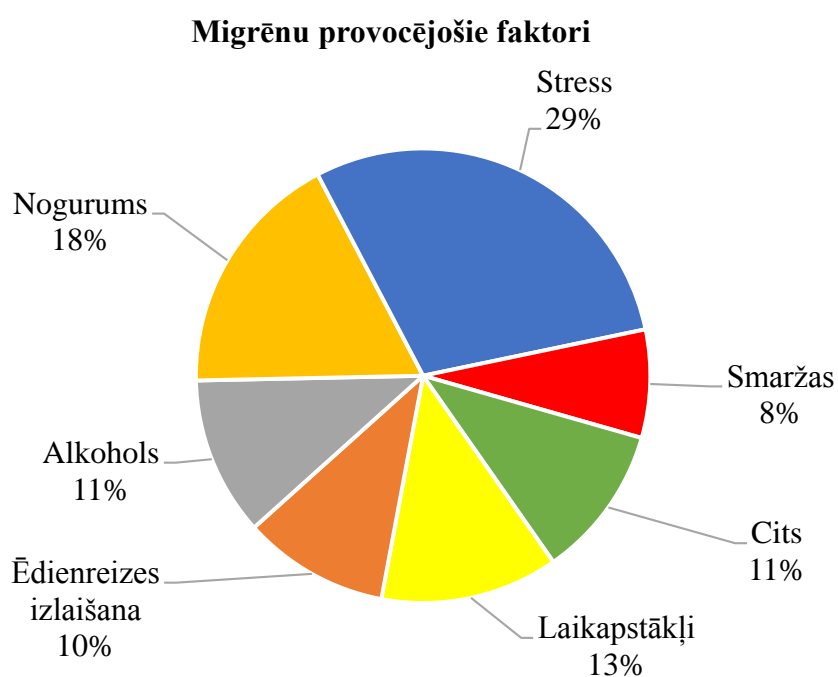
11. jautājums. Kādi faktori izraisa / provocē Jūsu migrēnas lēkmes?

Katra migrēnas pacienta uzdevums ir ne tikai laicīgi lietot izrakstītās zāles, bet arī ievērot vairākus profilakses pasākumus un izvairīties no, t.s., triggeriem. Lai no tiem varētu izvairīties, sākumā tie ir jānosaka, tāpēc pacientam rūpīgi jāseko savai reakcijai uz dažādiem notikumiem dzīvē, pārtikas produktu vai dzērienu lietošanu.

Respondenti atzīmē, ka visbiežāk migrēnas lēkmes izraisa stress (29%) un nogurums (18%) vai pārslodze, kas pilnībā atbilst literatūras datiem, jo ir pierādīta stresa un depresijas saistība ar migrēnas parādīšanos un attīstību (lēkmju progresēšanu), skatīt 3.3.6. attēlu.

Interesanti ir tas, ka pārtiku norādīja tikai 3% respondentu, kaut gan dažādus pārtikas produktus, it īpaši asus, skābus ēdienu un, t.s., ķīmiskus produktus, kas satur lielu daudzumu konservantu, skābuma regulētāju un garšas pastiprinātāju, uzskata par vienu no nozīmīgākiem triģeriem.

Šajā jautājumā obligāti jāizrunā alkohola lietošanas aspektus. Neskatoties uz to, ka alkoholu kā triģeri norāda 11% respondentu, daudzi ārsti arī mūsdienās iesaka lēkmes sākumā iedzert 50 ml konjaka, neēst un iet gulēt bez zāļu lietošanas. Šo metodi piekopj arī vairāki respondenti, skatīt 19. jautājumu.



Citi: pārtika 3%, galvas trauma 2%, medikamentu lietošana 2%, smēķēšana 2%, respondents nezina 1% un mēnešreizes 1%

3.3.6. att. Migrēnu provocējošie faktori

12. jautājums. Ja Jums migrēnu izraisa/provocē pārtika, tad, lūdzu, uzskaitiet kāda pārtika.

Uz šo jautājumu atbildēja 13 respondenti, kas ir 15% no visa respondentu skaita. Vislielākais respondentu skaits norādīja, ka ķīmiskie dzērieni un pārtika ir migrēnas triģeri (21%). Savukārt, sarkanvīnu norādīja 16% respondentu, skatīt 3.3.5. tabulu. Iepriekšējā jautājumā jau tika diskutēts par alkohola lietošanu migrēnas pacientiem, te ir jāaska, ka, neskatoties uz migrēnas lēkmju

pārvarēšanas metodēm, saistītām ar konjaka lietošanu, sarkanvīns arī pēc literatūras datiem ir viens no izplatītākajiem triggeriem alkoholisku dzērienu vidū.

3.3.5. tabula

Pārtikas produkti – migrēnas triggeri

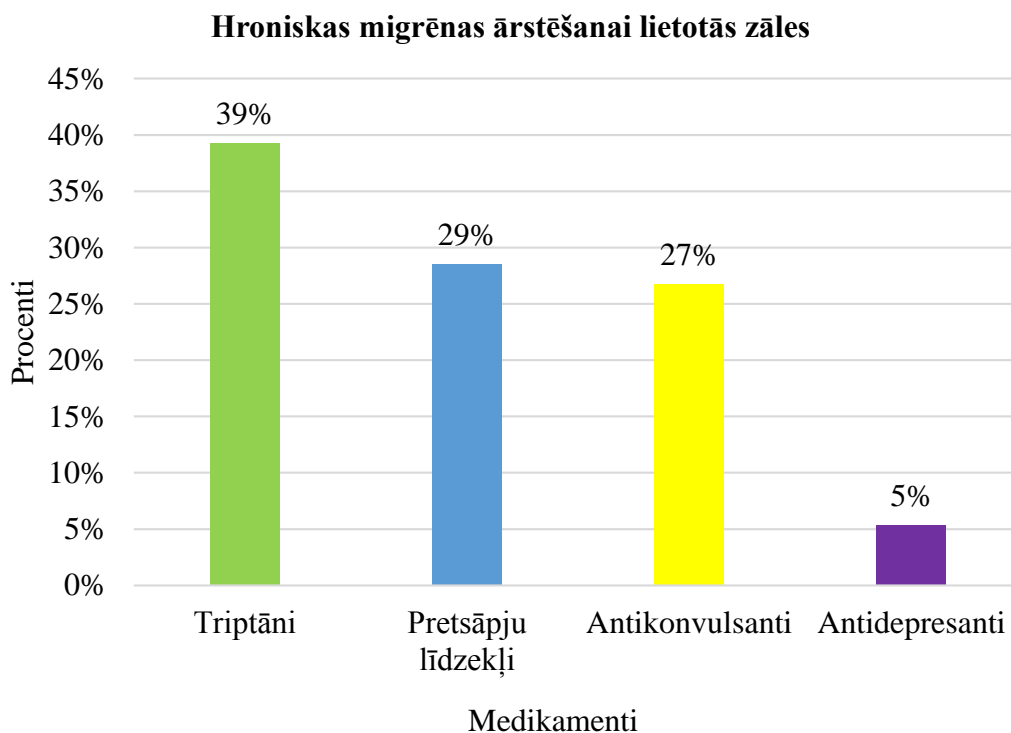
| Pārtika un dzērieni | Atbilžu skaits, % |
|---|-------------------|
| "Ķīmiskā pārtika un dzērieni" (CoCa Cola, Sprite, kvass, Vegeta, čipsi) | 21% |
| Sarkanvīns | 16% |
| Saldumi un cepumi | 16% |
| Citrusaugļi | 11% |
| Asi ēdieni | 5% |
| Sarkanā tēja | 5% |
| Tumšā šokolāde | 5% |
| Kafija | 5% |
| Piena produkti | 5% |
| Skābi ēdieni un produkti | 5% |
| Trekns ēdiens | 5% |

13. jautājums. Kādas zāles Jūs lietojat hroniskas migrēnas ārstēšanā?

Latvijā, kā arī pasaulē hroniskā migrēna nav izplatīta (ap 2-3% no visiem migrēnas pacientiem), tomēr daudzi pacienti, kuri cieš no migrēnas, kas neatbilst hroniskas migrēnas definīcijai, bet kuriem ir ļoti intensīvas un biežas lēkmes, nolēmj lietot profilakses zāles, lai izvairītos no nepatīkšanām, ko izraisa migrēnas lēkmes (darba nespēja, dzīves līmeņa kritums, emocionālā līdzsvara izjaukšana).

Neskatoties uz to, ka triptāni nav domāti migrēnas profilaksei, bet akūtu stāvokļu ārstēšanai, tie ir izplatītākie hroniskas migrēnas medikamenti. Pasaulē hroniskas migrēnas ārstēšanā, tāpat kā stipras migrēnas profilaksē, pirmo vietu ieņem antikonvulsanti (topiramāti: Topamax; valproāti: Depakine, Depakine Chrono; gabapentīns: Gabapentin, Neurontin u.c.).

39% respondentu atzīmēja, ka hronisku stāvokļu terapijai lieto triptānus, 27% - antikonvulsantus (pārsvarā, topiramātus), skatīt 3.3.7. attēlu. Pretsāpju līdzekļus lieto 29% respondentu.

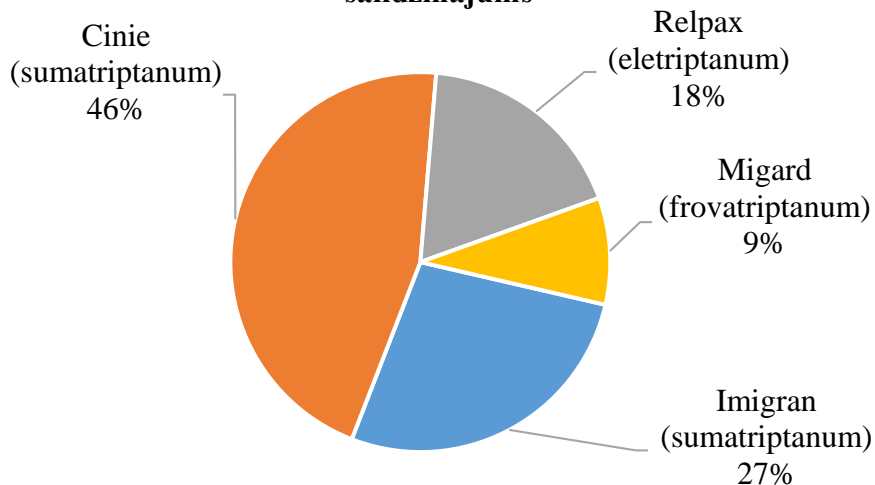


3.3.7. att. Hroniskas migrēnas ārstēšanai lietotās zāles

Šajā jautājumā līderpozīcijā ir triptānu klases preparāti. Šo preparātu lietošanas sadalījumu pa triptāna dažādiem atvasinājumiem var redzēt 3.3.8. attēlā. Sumatriptāns ir viennozīmīgi visbiežākais triptāns, kas ir skaidri redzams arī no triptānu aprites datiem, kuri ir apskatīti iepriekš. Pētījumi rāda, ka hroniska migrēna salīdzinājumā ar epizodisku izraisa lielāku aktivitāšu kritumu un ievērojami stiprāk ietekmē cilvēku dzīves kvalitāti, ietekmējot arī cilvēku psiholoģisko veselību, tai skaitā izraisot depresiju (Ashina S., 2012).

Sumatriptānam ir ātrs darbības sākums, un tam ir augstāks blakusparādību biežums, bet frovatritānam, kam ir lēnākas darbības sākums, ir mazāks blakusparādību biežums (Adelman J. U., 2001).

Hroniskas migrēnas ārstēšanai lietoto triptānu salīdzinājums



3.3.8. att. Hroniskas migrēnas ārstēšanai lietotu triptānu salīdzinājums

14. jautājums. Kādas zāles Jūs lietojat migrēnas lēkmes laikā? Cik lielu devu vienā reizē (mg)? Cik reizes dienā?

Diemžēl šajā jautājumā ne visi respondenti norādīja lietoto zāļu devu, bet lietošanas maksimums pieder sumatriptāna zālēm (Imigran un Cinie), kurus lieto 43% respondentu dažādās devās, skatīt 3.3.6. tabulu.

3.3.6. tabula

Migrēnas lēkmju pārvarēšanai lietotas zāles

| Aktīvā viela | Deva, mg | Atbilžu skaits, % |
|--------------------------------|----------|-------------------|
| Triptāni | | |
| Sumatriptanum | 50 mg | 24% |
| | 100 mg | 18% |
| | 200 mg | 1% |
| Eletriptanum (nenorādīja devu) | | 3% |
| Frovatriptanum | 2.5 mg | 9% |
| NPL | | |
| NPL (nenorādīja devu) | | 7% |
| Ibuprofen | 800 mg | 11% |

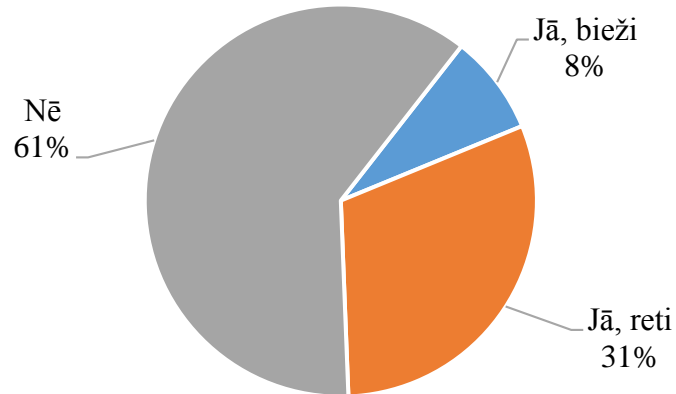
| | | |
|--|--------|-----|
| | 600 mg | 1% |
| | 400 mg | 2% |
| | 200 mg | 4% |
| Diclofenac | 75 mg | 2% |
| | 150 mg | 1% |
| Citi | | |
| Pretsāpju līdzekļi (paracetamols) (nenorādīja devu) | | 11% |
| Nimesilum (nenorādīja devu) | | 2% |
| Codeine (nenorādīja devu) | | 1% |
| Neko | | 2% |

15. jautājums. Vai migrēnas ārstēšanas laikā (profilaktisko medikamentu) Jums ir mainītas zāles?

Neskatoties uz to, ka pēc iepriekšējām atbildēm var spriest, ka daudz mazākam respondentu skaitam vajadzētu lietot zāles migrēnas profilaksei, uz šo jautājumu atbildēja 39% respondentu, kas apstiprina iepriekš izteikto hipotēzi, ka pacienti bieži vien lieto profilaktiskas zāles, pat nesasniedzot šo zāļu lietošanai noteiktos kritērijus.

Tātad no 39% respondentu, kuri lieto profilaktiskas zāles, 61% netika mainīta zaļu terapija, kas ir ļoti labs un augsts radītājs, kas, savukārt, vēlreiz nosacīti apstiprina šā jautājuma iztirzājumā izteikto hipotēzi. 31% respondentu tomēr nācās mainīt terapiju, bet reti, un tikai 8% nācās to darīt bieži, kas atbilst iepriekšējo jautājumu atbildēm, skatīt 3.3.9. attēlu.

Migrēnas zāļu terapijas maiņa

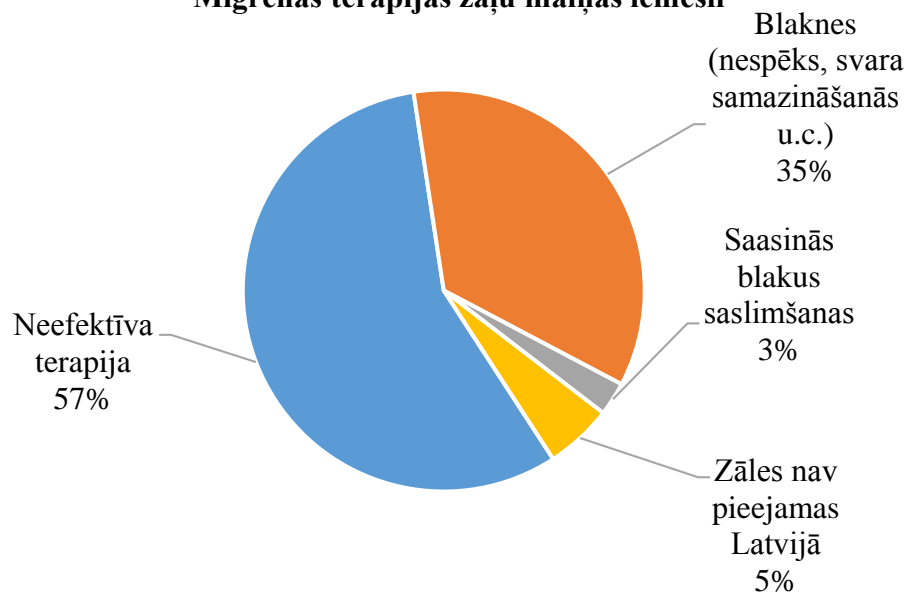


3.3.9. att. Migrēnas zāļu terapijas maiņa

16. jautājums. Kāds bija pamata iemesls zāļu maiņai?

Visbiežāk zāļu terapija tika mainīta nepietiekamas efektivitātes dēļ 57% un 35% blakusparādību dēļ, skatīt 3.3.10. attēlu.

Migrēnas terapijas zāļu maiņas iemesli



3.3.10. att. Migrēnas zāļu terapijas maiņas iemesli

Fakts, ka vairāk nekā pusei respondentu vajadzēja nepietiekamas terapijas efektivitātes dēļ mainīt zāles, vēlreiz apstiprina to, ka piemeklēt migrēnas terapiju ir ļoti sarežģīti, tas ir ilgstošs process, kur pacientam un ārstam diezgan cieši jāsastrādājas, lai sasniegtu labāku rezultātu, arī pašam pacientam jābūt ļoti uzmanīgam un jāseko savām darbībām, jāmaina dzīvesveids un dažreiz pat darbavietu.

17. jautājums. Kādas blakusparādības izraisa medikamenti, kurus lietojat migrēnas terapijā?

Literatūrā nav pārliecinošu datu par pretmigrēnas specifisku medikamentu izraisītām blakusparādībām, ir minēti tirpšana, miegainība, retāk slikta dūša, kas parādās tikai retos gadījumos.

Arī mūsu respondenti apstiprina šo faktu, jo 45% neizjūt nekādas blakusparādības, 11% jūtas miegaini, 8% un 7% jūt galvas reiboņus un bezspēku, bet var būt arī organisma reakcija uz sāpes sindromu izbeigšanos, skatīt 3.3.7. tabulu.

Runājot par profilaktiskām zālēm, jāpiemin, ka topiramāts izraisa tirpšanas sajūtu, biežāk rokās vai sējā, ko apstiprina arī mūsu pētījuma respondenti. Ņemot vērā blakusparādības, pacientiem pašiem ir jāizvērtē medikamentu lietošanas lietderība. Nopietnu blakusparādību gadījumā ir jānovērtē zāļu efekts un blakusparādību bīstamība.

3.3.7. tabula

Pretmigrēnas zāļu blakusparādības

| Blakusparādības | Atbilžu skaits, % |
|------------------------|--------------------------|
| Nav blakusparādību | 45% |
| Miegainība | 11% |
| Galvas reibšana | 8% |
| Nespēks | 7% |
| Kuņģa sāpes | 4% |
| Tirpšanas sajūta | 4% |
| Slikta dūša | 4% |
| Sausa āda | 3% |
| Ādas izsitumi | 3% |

| | |
|----------------------|----|
| Vemšana | 2% |
| Apetītes zudums | 2% |
| Aizcietējumi | 1% |
| Svara palielināšanās | 1% |
| Svara samazināšanās | 1% |
| Neskaidra redze | 1% |

18. jautājums. Kādus nemedikamentozus līdzekļus un metodes Jūs lietojat lēkmju profilaksei?

Kā jau tika minēts, migrēnas ārstēšanas terapija ietver sevī ne tikai zāļu lietošanu, bet arī veselu nemedikamentozu pasākumu virkni, profilaktiskus un lēkmju pārvarēšanai. Šajā jautājumā tiek minēti profilaktiskie nemedikamentozie pasākumi, kuri palīdz reducēt lēkmju skaitu un intensitāti. Šie pasākumi ir atkarīgi no cilvēka dzīvesveida, dzīvesvietas, dzīves apstākļiem, vecuma, dzimuma, migrēnas veida un vēl daudziem faktoriem. Tomēr ir vairākas metodes, kuras ārsti iesaka izmēģināt saviem pacientiem, un tad sākas katra pacienta personiskie pētījumi, kuru mērķis ir noteikt individuālo pasākumu kopu, kas palīdz ārstēt migrēnu.

Šajā jautājumā respondenti bija ļoti aktīvi, daži minēja 5-6 pasākumus, kurus viņi veic ikdienā, lai izvairītos no migrēnas lēkmēm. Bet darba autori ļoti izbrīnīja tas fakts, ka 29% respondentu norādīja, ka viņi nedara neko, lai mazinātu migrēnas lēkmju biežumu vai intensitāti, skatīt 3.3.8. tabulu. Pārējās atbildes saistītas ar relaksācijas pasākumiem (15%), miega režīmu (12%), pastaigām (11%) utt.. Lielākā daļa respondentu atzīmē, ka profilakse saistīta ar atpūtu, izvairīšanos no pārslodzes un stresa, kā arī ar regulārām fiziskām aktivitātēm, kas, savukārt, nozīmē veselīgu dzīvesveidu.

3.3.8. tabula

Migrēnas profilakses nemedikamentozie pasākumi

| Migrēnas profilakses pasākumi | Atbilžu skaits, % |
|-------------------------------|-------------------|
| Nekādi | 29% |
| Relaksācija | 15% |
| Fiziskās aktivitātes | 13% |
| Miega režīms | 12% |

| | |
|---|-----|
| Pastaigas | 11% |
| Stresa menedžments | 7% |
| Nomierinošas tējas | 4% |
| Dienas režīms | 3% |
| Diētu ievērošana | 3% |
| Ēterisku eļļu izmantošana | 1% |
| Izvairīšanās no provocējošiem faktoriem | 1% |

19. jautājums. Kādus nemedikamentozus līdzekļus un metodes Jūs lietojat lēkmju pārvarēšanai?

Diemžēl 21% respondentu papildus medikamentu lietošanai neizmanto nekādas nemedikamentozas metodes migrēnas lēkmju kupēšanai, skatīt 3.3.9. tabulu. Iespējams, šie respondenti neiedomājas, ka viņu darbības lēkmes laikā var būt klasificētas kā nemedikamentozie pasākumi, jo arī tas, ka pacients lēkmes laikā aiziet gulēt vai pastaigā, jau nozīmē pasākumu kopuma veikšanu, jo tikai ļoti retos gadījumos cilvēks, kas cieš no migrēnas, var vienkārši, iedzerot zāles, tālāk strādāt, neizjūtot nekādas negatīvas sajūtas. Šādi gadījumi ir fiksēti literatūrā, bet tas ir ārkārtīgs retums, kas ļauj domāt par migrēnas diagnozes aplamību vai aktualitāti uz doto brīdi.

3.3.9. tabula

Migrēnas lēkmju pārvarēšanas nemedikamentozie pasākumi

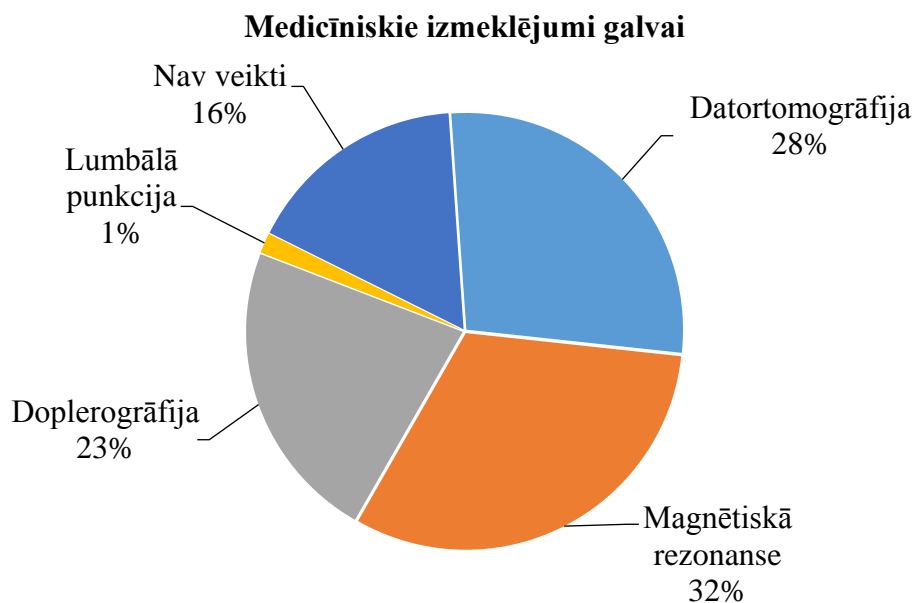
| Pasākumi migrēnas lēkmju pārvarēšanai | Atbilžu skaits, % |
|--|--------------------------|
| Nekādi | 21% |
| Miegs | 18% |
| Masāža vai komprese | 16% |
| Miers | 16% |
| Ievērot diētu | 13% |
| Aukstums | 8% |
| Siltums | 4% |
| Relaksācija | 2% |
| Pastaigas | 2% |

20. jautājums. Vai Jums ir veikti medicīniskie izmeklējumi galvai?

Ārstam pirms diagnozes “migrēna” noteikšanas būtu jāpārbauda un jāizslēdz citas galvas smadzeņu, galvas un citu asinsvadu pataloģijas, citas slimības, kas var izraisīt migrēnai līdzīgas galvassāpes.

Latvijā ir pieejama vismodernākā aparatūra, kas ļauj veikt praktiski jebkurus izmeklējumus, lai pēc iespējas precīzāk noteiktu arī migrēnas diagnozi.

Visbiežāk tiek izvēlētas magnētiskās galvas rezonanses (32%) un datortomogrāfijas (28%) metodes, kas dod izsmeļošu informāciju par smadzeņu pataloģiju, kā arī doplerogrāfiju vai Duplex skanēšanu (23%), kas pēc savas būtības ir dinamiskā ultraskaņas izmeklējumu metode, kas ļauj “ieraudzīt” asinsrites traucējumus, piemēram, asins pieplūdes vai atceses traucējumus, skatīt 3.3.11. attēlu. Šajā sadaļā pacientu aptaujas dati ir vienādi ar ārstu aptaujas rezultātiem.



3.3.11. att. Medicīniskie izmeklējumi galvai

21. jautājums. Kādi bija rezultāti medicīniskiem izmeklējumiem galvai?

Uz šo jautājumu ne visi respondenti varēja vai gribēja atbildēt, tomēr sakarība ir acīmredzama, jo 53% respondentu izmeklējumos nekonstatēja nekādas novirzes, toties 7% noteica sašaurinātus asinsvadus un 5% konstatēja venozās atceses traucējumus, skatīt 3.3.10. tabulu. 28%

respondentu nevēlējās paziņot izmeklējumu rezultātus vai tos vienkārši nezināja. Var secināt, ka bez redzamām pataloģijām migrēnas diagnoze ir pietiekami izplatīta.

3.3.10. tabula

Medicīnisku izmeklējumu rezultāti

| Izmeklējumu rezultāts | Atbilžu skaits, % |
|-----------------------------------|-------------------|
| Nav pataloģiju | 53% |
| Nevaru atbildēt | 28% |
| Sašaurināti asinsvadi | 7% |
| Venozās atteces traucējumi | 5% |
| Traucēts asins pieplūdums galvai | 2% |
| Asins plūsmas problēmas | 2% |
| Problēmas ar sprandu | 2% |
| Traucēta veģetatīvā nervu sistēma | 2% |

22. jautājums. Vai kādam no Jūsu radniekiem arī ir migrēna?

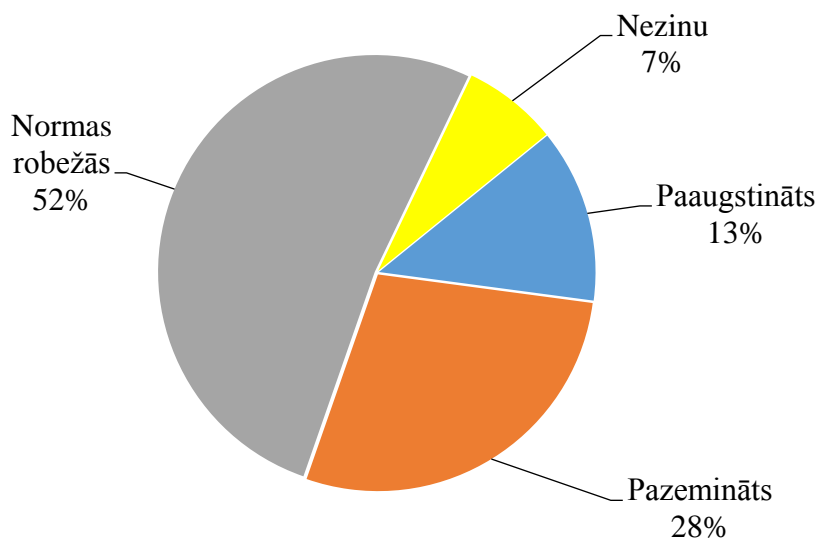
Mūsdienās nav vienota viedokļa par migrēnas ģenētisku pamatu, par labu šai teorijai var pieminēt ģimenes hemiplēģisku migrēnu un literatūras daļā aprakstītu dvīņu izmeklējumus, tomēr šobrīd tā ir hipotēze.

38% respondentu norādīja, ka no tuvākiem radniekiem kādam arī ir uzstādīta diagnoze „migrēna”. 62% respondentu – rados nav migrēnas slimnieku.

23. jautājums. Kāds Jums ir asinsspiediens ikdienā?

Uz šo jautājumu 52% respondentu atbildēja, ka parasti viņu spiediens ir normas robežās, 28% - ir pazemināts asinsspiediens, 13% - paaugstināts, bet 7% nezina, skatīt 3.3.12. attēlu.

Migrēnas pacientu asinsspiediens ikdienā

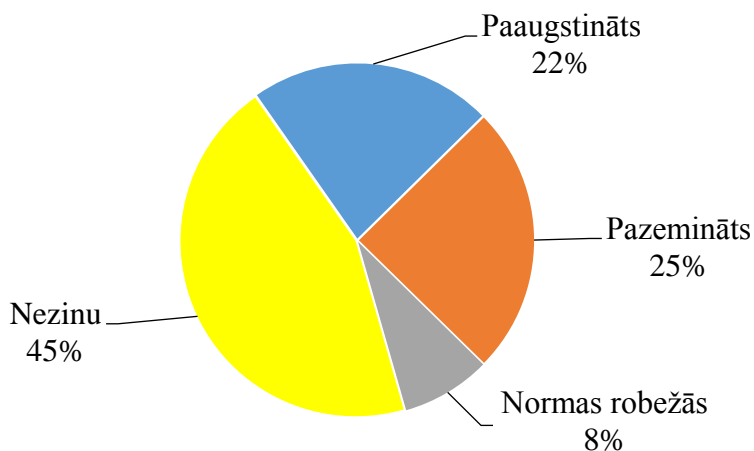


3.3.12. att. Migrēnas pacientu asinsspiediens ikdienā

24. jautājums. Kāds Jums ir asinsspiediens lēkmes laikā?

Uz šo jautājumu 45% respondentu nezināja atbildi, 25% - bija pazemināts asinsspiediens, 22% - paaugstināts asinsspiediens, 8% - normas robežās, skatīt 3.3.13. attēlu, tāpēc nav iespējams atrast korelāciju starp asinsspiediena maiņu un migrēnas lēkmes iestāšanos.

Migrēnas pacientu asinsspiediens migrēnas lēkmes laikā



3.3.13. att. Migrēnas pacientu asinsspiediens migrēnas lēkmes laikā

SECINĀJUMI

1. Visplašāk lietotais triptānu klases preparāts ir sumatriptāns: ap 92% no kopējās triptānu aprites. DDD/1000 iedzīvotājiem dienā dati parāda, ka Latvijā triptānu izlietotais daudzums kopumā pastāvīgi pieaug: sumatriptāna - 2009. gadā: 0.01135, 2013. gadā: 0.01748 jeb par 35% vairāk nekā 2009. gadā; frovatriptāns - 2010. gadā: 0.000205, 2013. gadā: 0.000513 jeb par 60% vairāk nekā 2010. gadā; eletriptāns - 2009. gadā: 0.00101, 2013. gadā: 0.00098 jeb par -3% mazāk nekā 2010. gadā.
2. Migrēnas pacienti gan hroniskas migrēnas ārstēšanai (39% respondentu), gan migrēnas lēkmju ārstēšanai (43% respondentu) pārsvarā lieto triptānus.
3. Vairākums pacientu (45%) atzīmēja, ka lietojot pretmigrēnas zāles blakusparādības neizpaudās. Tikai 11% respondenti atzīmēja miegainību un 8% - galvas reiboņus.
4. Saskaņā ar ārstu-neirologu, algologu aptaujas rezultātiem dominējošais migrēnas pacientu vecums ir robežās no 25 līdz 44 gadiem, jo 35% ārstu apgalvo, ka viņu pacientu vidējais vecums no 35 līdz 44 gadiem un vēl 47% ārstu nosauca savu pacientu vidējo vecumu no 25 līdz 34 gadiem. Dinamikā slimnieku skaits pieaug sākot ar pusaudžu vecumu, sasniedzot maksimumu reproduktīvajā periodā un samazinās pēc 55 gadiem.
5. Visbiežāk ārsti nozīmē magnētiskas rezonances izmeklējumus, kas sakrīt ar pacientu aptaujas rezultātiem.
6. Gan ārsti, gan pacienti (29%) uzskata, ka stress ir galvenais migrēnas lēkmju provocējošais faktors, otro un trešo nozīmīgāko ārsti atzīmē redzes piepūli un neatbilstošu apgaismojumu, savukārt, migrēnas slimnieki kā otro un trešo lēkmi provocējošo faktoru norāda nogurumu (18%) un laika apstākļus (13%).
7. Pacientu aptaujas dati parāda, ka daudzi migrēnas pacienti neuztver savu stāvokli pietiekami nopietni un nepieņem profilaktisku nemedikamentozu politiku (29%), laicīgi neapmeklē ārstu (līdz 13%) un vēl vairāk pasliktina situāciju ar terapijas piemeklēšanu.

PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību vēlos izteikt maģistra darba vadītājai asoc. prof., Dr. med. Baibai Jansonei par ieteikumiem un atbalstu maģistra darba tapšanā.

Izsaku pateicību farmācijas programmas direktorei Rutai Mucenieci un Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes akadēmiskajam un administratīvajam personālam par izglītības procesa nodrošināšanu.

Pateicos SIA “Aptiekas un partneri” Mana aptieka tīklam un aptieku personālam par atsaucību un sniegtajiem datiem.

Izsaku pateicību neiroloģei dakterei Evijai Miglānei un neiroloģei, algoloģei dakterei Dainai Jēgerei.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. **Aamodt H., Stovner L.J., Hagen K., Zwart J.A.** *Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The head-HUNT study. Cephalgia*, 28(2): 144-5, 2008.
2. **Adelman J.U., Lewit E.J.** *Comparative Aspects of Triptans in Treating Migraine. Clin Cornerstone* 4(3), 2001.
3. **Ahmed F.** *Botox in chronic migraine. Rev Cubana Neurol Neurocir*, 5(1): 1-4, 2015.
4. **Allais G., Castagnoli Gabellari I., Borgogno P., De Lorenzo C., Benedetto C.** *The risks of women with migraine during pregnancy. Neurol Sci*, 31(1): S59–S61, 2008.
5. **Allais G., D'Andrea G., Maggio M., Benedetto C.** *The efficacy of ginkgolide B in the acute treatment of migraine aura: an open preliminary trial. Neurol Sci*, 34(1): S161–S163, 2013.
6. **Allais G.** *Is migraine a risk factor in pregnancy? Neurol Sci*, 28(2): S184-7, 2007.
7. **Allais G., Tullo V., Omboni S., Pezzola D., Zava D., Benedetto C., Bussone G.** *Frovatriptan vs. other triptans for the acute treatment of oral contraceptive-induced menstrual migraine: pooled analysis of three double-blind, randomized, crossover, multicenter studies. Neurol Sci*, 34: S83–S86, 2013.
8. **Ashina S., Serrano D., Lipton R.B., Maizels M., Manack A.N., Turkel C.C., Reed M.L., Buse D.C.** *Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. J Headache Pain*, 13: 615–624, 2012.
9. **Baldacci F., Vedovello M., Ulivi M., Vergallo A., Poletti M., Borelli P., Nuti A., Bonuccelli U.** *How Aware Are Migraineurs of Their Triggers? Headache*, 53: 834-837, 2013.
10. **Baltgaile G.** *Cefalgija? Ne tik vienkārši! Galvassāpju klasifikācijas otrā redakcija*, 2006. DOCTUS žurnāls ārstiem un farmaceitiem [atsauce - 21.01.2015]. Pieejams internetā: www.doctus.lv
11. **Basbaum I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D.** *Cellular and Molecular Mechanisms of Pain*, 2010. Pieejams internetā [atsauce - 12.03.2015]: <http://xpubdala.blog.163.com/blog/static/12901629220107187339998/>

12. **Blair E.M., Nelson K.B.** *Migraine and preterm birth.* Journal of Perinatology, 31: 434–439, 2011.
13. **Cavestro C.** *Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine.* Headache, 47(10): 1436-42, 2007.
14. **Cripe S.M., Frederick I.O., Qiu C., Williams M.A.** *Risk of preterm delivery and hypertensive disorders of pregnancy in relation to maternal co-morbid mood and migraine disorders during pregnancy.* Paediatric and Perinatal Epidemiology, 25, 116–123, 2011.
15. **Czerwinski S., Gollero J., Qiu C., Sorensen T. K., Williams M. A.** *Migraine-Asthma Comorbidity and Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy.* Journal of Pregnancy, article ID 858097, 2012.
16. **Borsook D., May A., Goadsby P.J., Hargreaves R.J.** *The Migrain Brain. Imaging Structure and Function.* Oxford University Press: 2012.
Pieejams internetā: <https://books.google.lv>
17. **Davidoff R.A.** *Migrain. Manifestations, Pathogenesis, and Management.* Contemporary neurology series, OXFORD University Press: 2002.
Pieejams internetā: <https://books.google.lv>
18. **Edwards K.R., Rosenthal B.L., Farmer K.U., Cady R.K., Browning R.** *Evaluation of Sumatriptan-Naproxen in the Treatment of Acute Migraine: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Cross-Over Study Assessing Cognitive Function.* Headache 53: 656-664, 2012.
19. **Facchinetti F., Allais G., Nappi R.E., D'Amico C., Marozio L., Bertozzi L.** *Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study.* Cephalalgia, 29: 286–292, 2008.
20. **Finocchi C., Viani E.** *Opioids can be useful in the treatment of headache.* Neurol Sci, 34(1): S119–S124, 2013.
21. **Finocchi C., Sivori G.** *Food as trigger and aggravating factor of migraine.* Neurol Sci, 33(1): S77–S80, 2012.
22. **Frampton J.E.** *OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) A Review of its Use in the Prophylaxis of Headaches in Adults with Chronic Migraine.* Drugs 72(6): 825-845, 2012.
23. **Garnock-Jones K.P.** *Diclofenac Potassium Powder for Oral Solution: A Review of Its Use in Patients with Acute Migraine.* CNS Drugs 28: 761–768, 2014.

24. **Gentile S., Rainero I., Daniele D., Binello E., Valfrè W., Pinessi L.** *Reversible MRI abnormalities in a patient with recurrent status migrainosus.* Cephalalgia, 29, 687–690, 2009.
25. **Gordon N.** *Clinical Features of Migraine and Other Headache Disorders,* Rhode Island medical journal, 2015.
26. **Green M.W., Seeger J.D., Peterson C., Bhattacharya A.** *Utilization of Topiramate During Pregnancy and Risk of Birth Defects.* Headache 52: 1070-1084, 2012.
27. **Grosberg B.M., Solomon S., Friedman D., Lipton R.** *Retinal migraine reappraised.* Cephalalgia, 26, 1275–1286, 2006.
28. **Guo Z.-N., Xing Y., Liu J., Wang S., Yan S., Jin H., Yang Y.** *Compromised Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients with a Right-to-Left Shunt: A Potential Mechanism of Migraine and Cryptogenic Stroke.* PLOS ONE, 9(8), 2014.
29. **Haanes K.A., Edvinsson L.** *Expression and Characterization of Purinergic Receptors in Rat Middle Meningeal Artery–Potential Role in Migraine.* PLOS ONE, 9(9), 2014.
30. **Hannibal K.E., Bishop M.D.** *Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation.* Phys Ther, 94: 1816–1825, 2014.
31. **Harrington M.G., Fonteh A.N., Arakaki X., Cowan R.P., Ecke L.E., Foster H., Hühmer A.F., Biringer R.G.** *Capillary Endothelial Na⁺, K⁺, ATPase Transporter Homeostasis and a New Theory for Migraine Pathophysiologyhead,* Headache, 50: 459-478, 2010.
32. Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy: Type IV [atsauce - 23.01.2015].
Pieejams internetā: <http://hsan-iv.weebly.com/physiology.html>
33. **Hu X.H., Ng-Mak D., Cady R.** *Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduces its severity?* Headache, 48: 914-920, 2008.
34. **Ilķēns G.** *Jaunākās tendences, kā palīdzēt pacientam ar migrēnu, 2011.*
DOCTUS žurnāls ārstiem un farmaceitiem [atsauce - 16.01.2015].
Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv>
35. **Isberg V., Paine J., Leth-Petersen S., Kristensen J.L., Gloriam D.E.** *Structure-Activity Relationships of Constrained Phenylethylamine Ligands for the Serotonin 5-HT₂ Receptors.* PLOS one, 8(11), 2013.
36. **Jēgere D.** *Galvassāpes, diferenciāldiagnostika un terapija.* Informatīva prezentācija.

37. **Kjærgaard M.** *Association Between Headache and Serum 25-Hydroxyvitamin D. The Tromsø Study: Tromsø 6.* *Headache*, 52(10): 1499–1505, 2012.
38. **Kjersti G.V., MacGregor E.A., Lundqvist C., Russell M.B.** *Self-reported menstrual migraine in the general population*, *J Headache Pain*, 11: 87–92, 2010.
39. **Kovaldins A., Jakovickis M.**, *Galvassāpes bērniem*, 2013.
DOCTUS žurnāls ārstiem un farmaceitiem [atsauce - 15.01.2015].
Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv>
40. **Kumar S.P., Saha S.** *Mechanism-based Classification of Pain for Physical Therapy Management in Palliative care: A Clinical Commentary.* *Indian J Palliat Care*, 17(1): 80–86, 2011.
41. **Kurth T.** *Migraine Linked to Risk for Future Depression.* American Academy of Neurology 64th Annual Meeting, Abstract #741, 2012.
DOCTUS žurnāls ārstiem un farmaceitiem [atsauce - 19.01.2015].
Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv>
42. **Kurth T., Diener H.C.** *Migraine and Stroke.* **STROKEAHA**, 43: **3421-3426**,
doi: 10.1161/STROKEAHA.112.656603, **2012.**
Pieejams internetā:
<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2012/09/20/STROKEAHA.112.656603>
43. **Lampl C.** *Efficacy and safety of 1 000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms.* *J Neurol*, 254: 705–712, 2007.
44. **Latvijas Republikas Iekšlietu Ministrijas Pilsonības un migrācijas lietu pārvalde** [atsauce - 09.03.2015]. Pieejams internetā:
<http://www.pmlp.gov.lv/lv/sakums/statistika/iedzivotaju-registrs/>
45. **Leung S., Bulloch B., Young C., Yonker M., Hostetler M.** *Effectiveness of Standardized Combination Therapy for Migraine Treatment in the Pediatric Emergency Department.* *Headache*, 53: 491-497, 2013.
46. **Levin J.H., Mellion M.** *Chronic Daily Headache: Challenges in Treatment.* *Rhode Island medical journal*, 2015.
47. **Lim J., Jo K.D., Lee M.K., Jang W.** *Persistent negative visual aura in migraine without headache.* *Journal of Medical Case Reports*, 8: 61, 2014.

48. **Linde K., Allais G., Brinkhaus B., Manheimer E., Vickers A., White A.R.** *Acupuncture for migraine prophylaxis*. Cochrane Database Syst Rev. Author manuscript, available in PMC doi:10.1002/14651858.CD001218.pub2, 2011.
49. **Loder E.** *Triptan Therapy in Migraine*. N Engl J Med, 363, 1, 2010.
50. **Martin P.R., Mackenzie S., Bandarian-Balooch S., Brunelli A., Broadley S., Reece J., Goadsby P.J.** *Enhancing cognitive-behavioural therapy for recurrent headache: design of a randomised controlled trial*. BMC Neurology 14: 233, 2014.
51. **Mathew P.G.** *A Critical Evaluation of Migraine Trigger Site Deactivation Surgery*. Headache, 54: 142-152, 2014.
52. **Matta G.M., Torchio F.** *The Role of CGRP and its Antagonists in Migraine, 2013*. Pieejams internetā: <http://flipper.diff.org/app./items/5242>
53. **Misra M., Sharma T., Kalra J., Goel D., Dhasmana D.C.** *Comparative Efficacy and Tolerability of Sumatriptan, Ergotamine, Naproxen and Rizatriptan in Moderate to Severe Acute Attack of Migraine*, JK Science, 12(4), 2010.
54. **Muhammed J., Abdul Halim S., Wan Hitam H., Tharakan J.** *Migraine with aura complicated by “migraine triggered seizures” and “occipital lobe infarction”: A case report*. Neurology Asia, 19(3): 323 – 326, 2014.
55. **Mulleners W.M., McCrory D.C., Linde M.** *Antiepileptics in migraine prophylaxis: An updated Cochrane review*. Cephalalgia 35(1): 51–62, 2015.
56. **Nelson D.** *The Mystery of Pain*. London: Singing Dragon, 2013.
Database: eBook Academic Collection (EBSCOhost).
Pieejams internetā: <http://datubazes.lanet.lv>
57. **Panconesi A., Franchini M., Bartolozzi M.L., Mugnai S., Guidi L.** *Original Research Article Alcoholic Drinks as Triggers in Primary Headaches*. Pain Medicine 14: 1254–1259, 2013.
58. **Peterlin B.L., Rosso A.L., Williams M.A., Rosenberg J.D., Haythornthwaite J.A., Merikangas K.R., Gottesman R.F., Bond D.S., He J.-P., Zonderman A.B.** *Episodic Migraine and Obesity: The Influence of Age, Sex, and Race*. International Headache Congress, Abstract P170, 2013.
59. **Piane M., Lulli P., Farinelli I., Simeoni S., De Filippis S., Patacchioli F.R., Martelletti P.** *Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations*. J Headache Pain, 8: 334-339, 2007.

60. **Prieto J.M.** *Update on the efficacy and safety of Petadolex®*, a butterbur extract for migraine prophylaxis. *Botanics: Targets and Therapy*, 4: 1–9, 2014.
61. **Roceanu A., Antochi F., Bajenaru O.** *Chronic Migraine – New Treatment Options*. *A Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 2014.
62. **Roceanu A., Bajenaru O.** *Current therapies in episodic migraine management*. *Romanian Journal of neurology*, 8(4), 2014.
63. **Sadeghian H., Motiei-Langroudi R.** *Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study*. *Ann Indian Acad Neurol*, 18: 45-48, 2015.
64. **Schwedt T.J., Zhou J., Dodick D.W.** *Sporadic Hemiplegic Migraine With Permanent Neurological Deficits*. *Headache*, 54: 163-166, 2013.
65. **Tepper S.J., Chen S., Reidenbach F., Rapoport A.M.** *Intranasal Zolmitriptan for the Treatment of Acute Migraine*. *Headache* 53(2): 62-71, 2013.
66. **Tepper S.J.** *The patent foramen ovale-migraine question*. *Neurol Sci*, 28(2): S118-23, 2007.
67. **Timofejeva T.** *Primārās un sekundārās galvassāpes. Cēloņi, diagnostikas principi un ārstēšanas taktika*, 2012.
DOCTUS žurnāls ārstiem un farmaceitiem [atsauce - 16.01.2015].
Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv>
68. **Tullo V., Bussone G., Omboni S., Barbanti P., Cortelli P., Curone M., Peccarisi C., Benedetto C., Pezzola D., Zava D., Allais G.** *Efficacy of frovatriptan and other triptans in the treatment of acute migraine of hypertensive and normotensive subjects: a review of randomized studies*. *Neurol Sci*, 34 (1): S87–S91, 2013.
69. **Valfre W.** *Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine*. *Headache*, 48(1): 109-117, 2008.
70. **Welch K.M.A.** *Drug Therapy of Migraine*. *N Engl J Med*, 1993.
doi: 10.1056/NEJM199311113292008
71. **Wiech K., Edwards R., Moseley G.L., Berna C., Ploner M., Tracey I.** *Dissociable Neural Mechanisms Underlying the Modulation of Pain and Anxiety? An fMRI Pilot Study*. *PLOS ONE*, doi:10.1371/journal.pone.0110654, 2014.

72. **Ying L., Fanrong L., Xuguang Y., Xiaoping T., Jie Y., Guojie S., Xiaorong C., Yong T., Tingting M., Li Z., Lei L., Wen Y., Ran Z.** *Acupuncture for Treating Acute Attacks of Migraine: A Randomized Controlled Trial.* *Headache* 49: 805-816, 2009.
73. **Zāļu valsts aģentūra** [atsauce - 02.02.2015]. Pieejams internetā:
<http://www.zva.gov.lv>
74. **Zāļu valsts aģentūra** [atsauce - 07.03.2015]. Pieejams internetā:
<http://servingnature.blogspot.com/2013/04/what-are-nsaids-their-uses-and-side.html>

PIELIKUMS NR. 1

Apkoptie dati tiks izmantoti LU maģistra darba izstrādei.



ĀRSTU NEIROLOGU, ALGOLOGU APTAUJA

1. Vai pēdējos gados migrēnas slimnieku skaits ir pieaudzis? (atbildi atzīmēt ar)
Jā Nē

2. Lūdzu, izsakiet procentuāli cik no Jūsu pacientiem slimo ar migrēnu?
.....

3. Cik % no tiem ir ar auru?
.....

4. Kāds ir vidējais pacienta vecums, kuri saņem migrēnas terapiju?
.....

5. Atzīmējiet pēc Jūsu domām svarīgākos migrēnas provocējošos riska faktorus?
(atzīmējiet no 1 līdz 9, kur 1. ir vissvarīgākais)

| | | | | | |
|----------|--------------------------|--------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| Alkohols | <input type="checkbox"/> | Troksnis | <input type="checkbox"/> | Ēdiens | <input type="checkbox"/> |
| Kofeīns | <input type="checkbox"/> | Apgaismojums | <input type="checkbox"/> | Redzes piepūle | <input type="checkbox"/> |
| Stress | <input type="checkbox"/> | Laikapstākļu maiņa | <input type="checkbox"/> | Cits | <input type="checkbox"/> |

6. Miniet efektīvus profilaktiskos pasākumus, kurus Jūs iesakiet saviem pacientiem?
(sagrupējiet svarīguma secībā, kur 1. ir vissvarīgākais) (lūdzu rakstiet salasāmi)

1.
2.
3.

7. Kādus medikamentus (recepšu, bezrecepšu, uztura bagātinātājus) iesakiet migrēnas profilaksei?
(lūdzu rakstiet salasāmi)

| Recepšu medikaments | Bezrecepšu medikaments | Uztura bagātinātājs |
|---------------------|------------------------|---------------------|
| | | |

8. Miniet medikamentus hroniskas migrēnas ārstēšanai, kurus Jūs uzskatiet par visefektīvākajiem un visbiežāk nozīmējat saviem pacientiem? (1. iesakiet visbiežāk) (lūdzu rakstiet salasāmi)

1.
2.
3.

9. Miniet medikamentus migrēnas lēkmju kupēšanai, kurus Jūs uzskatiet par visefektīvākajiem un visbiežāk nozīmējat saviem pacientiem? (1. iesakiet visbiežāk) (lūdzu rakstiet salasāmi)

1.
2.
3.

10. Kādas analīzes un izmeklējumus Jūs parasti nozīmējat pacientiem? (1. nozīmējat visbiežāk) (lūdzu rakstiet salasāmi)

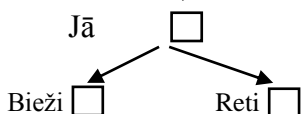
Ar auru:

1.
2.
3.

Bez auras:

1.
2.
3.

11. Vai pacientam, kurš lieto profilaktiskos medikamentus migrēnas terapijas laikā, Jums ir nācies mainīt zāles? (Ja "Jā", tad lūdzu atzīmējat bieži vai reti) (atbildi atzīmēt ar ✓)



Nē

12. Ja tika mainītas zāles, tad kāds bija pamata iemesls zāļu maiņai?

(atbildi atzīmēt ar ✓)

- Neefektīva terapija
- Blakus parādības
- Saasinās blakus saslimšanas
- Cits variants:

13. Kādus nemedikamentozus līdzekļus un metodes Jūs iesakiet lietot lēkmju profilaksei? (1. iesakiet visbiežāk) (lūdzu rakstiet salasāmi)

Pieaugušajiem:

1.
2.
3.

Bērniem:

1.
2.
3.

14. Kādus nemedikamentozus līdzekļus un metodes Jūs iesakiet lietot lēkmju pārvarēšanai? (1. iesakiet visbiežāk) (lūdzu rakstiet salasāmi)

Pieaugušajiem:

1.
2.
3.

Bērniem:

1.
2.
3.

15. Vai Jums ir pacientes, kas lietoja triptānus grūtniecības laikā? Ja atbilde ir “Jā”, tad kādās devās lietoja un kāds bija terapeitiskais efekts? (lūdzu rakstiet salasāmi)

Jā

Nē

Triptānu devas:

Sumatriptanum 50mg un 100mg

Eletriptanum 40mg

Frovatriptanum 2,5mg

.....
.....
.....
.....

16. Vai Jums ir pacienti līdz 16 gadu vecumam, kas lieto/-ja triptānus? Ja atbilde ir “Jā”, tad kāds ir/bija terapeitiskais efekts? (lūdzu rakstiet salasāmi)

Jā

Nē

.....

Paldies par atsaucību!

PIELIKUMS NR. 2

Migrēnas pacientu aptauja

Apkopotie dati tiks izmatoti Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes farmācijas maģistra darba izstrādei.

Norādiet informāciju par sevi:

Dzimums

Vecums

Dzīves vieta

Nodarbošanās

1. Kādā vecumā Jums sākās migrēnas lēkmes?

Līdz 12 gadiem

No 12 līdz 20 gadiem

No 20 līdz 30 gadiem

Pēc 30 gadiem

Cits

2. Kādā vecumā Jums tika uzstādīta diagnoze - migrēna?

Līdz 12 gadiem

No 12 līdz 20 gadiem

No 20 līdz 30 gadiem

Pēc 30 gadiem

Cits

3. Vai Jūs varat vienu vai divas dienas pirms migrēnas pamanīt nelielas izmaiņas? (vairākas atbildes iespējamas)

Aizcietējums

- Depresija
- Palielināta ēstgriba
- Kakla stīvums
- Jūtība pret gaismu
- Jūtība pret skaņām
- Miegainība
- Slāpes
- Nē
- Cits

4. Vai Jūs ciešat no migrēnas:

- Ar auru
- Bez auras

5. Ja Jums ir migrēna ar auru, tad kādas pazīmes Jums parādās migrēnas laikā? (vairākas atbildes iespējamas)

- Vemšana
- Slikta dūša
- Jūtība pret gaismu
- Krampji
- Galvas reibonis
- Dubultošanās
- Ekstremitāšu vājums
- Nogurums

Cits

6. Cik bieži Jums ir migrēnas lēkmes?

Reizi gadā vai retāk

Reizi pusgadā

Reizi 3 mēnešos

Reizi mēnesī

Cits

7. Cik ilgi vidēji ilgst migrēnas lēkme?

No 1 līdz 3 stundām

No 3 līdz 6 stundām

No 6 līdz 12 stundām

No 12 līdz 24 stundām

Ilgāk par 24 stundām

Cits

8. Kādas sajūtas Jums ir migrēnas lēkmes laikā? (vairākas atbildes iespējamas)

Jūtīgums pret gaismu

Jūtība pret skaņu

Jūtība pret smaržām

Slikta dūša

Nespēja strādāt

Vemšana

Cits

9. Novērtējiet, lūdzu, Jūsu sāpju stiprumu migrēnas lēkmes laikā, kur "0" vājākās un "10" stiprākās.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Vājākās Stiprākās

10. Vai pēc migrēnas lēkmes Jums ir kādas no šīm pazīmēm? (Ja "Jā", tad atzīmējiet)(vairākas atbildes iespējamas)

Pastiprināta žāvāšanās

Miegainums

Eiforija

Nē, nav pazīmju

11. Kādi faktori izraisa / provocē Jūsu migrēnas lēkmes? (vairākas atbildes iespējamas)

Laikapstākļi

Ēdienreizes izlaišana

Medikamenti

Alkohols

Nogurums

Stress

Galvas trauma

Pārtika

Smēķēšana

Smaržas

Cits

12. Ja Jums migrēnu izraisa/provocē pārtika, tad, lūdzu, uzskaitiet kāda pārtika:

13. Kādas zāles Jūs lietojat hroniskas migrēnas ārstēšanā?



14. Kādas zāles Jūs lietojat migrēnas lēkmes laikā? Cik lielu devu vienā reizē (mg)? Cik reizes dienā?



15. Vai migrēnas ārstēšanas laikā (profilaktisko medikamentu) Jums ir mainītas zāles?



Jā, bieži



Jā, reti



Nē

16. Kāds bija pamata iemesls zāļu maiņai? (vairākas atbildes iespējamās)



Neefektīva terapija



Blaknes



Saasinās blakus saslimšanas



Cits



17. Kādas blakusparādības izraisa medikamenti, kurus lietojat migrēnas terapijā?



18. Kādus nemedikamentozus līdzekļus un metodes Jūs lietojat lēkmju profilaksei?



19. Kādus nemedikamentozus līdzekļus un metodes Jūs lietojat lēkmju pārvarēšanai?



20. Vai Jums ir veikti medicīniskie izmeklējumi galvai? (vairākas atbildes iespējamās)



Datortomogrāfija



Magnētiskā rezonanse



Doplerogrāfija

Lumbālā punkcija

Nē

21. Kādi bija rezultāti medicīniskiem izmeklējumiem galvai?

22. Vai kādam no Jūsu radiniekiem arī ir migrēna?

Jā

Nē

23. Kāds Jums ir asinsspiediens ikdienā?

24. Kāds Jums ir asinsspiediens lēkmes laikā?

PIELIKUMS NR. 3

3.1.1. tabula

Triptānu DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā

| DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā | | | | | |
|--|---------------|----------|----------|----------|----------|
| Trimestris | Eletriptāns | | | | |
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| 1. trimestris (janvāris-aprīlis) | 0.000354 | 0.000347 | 0.000232 | 0.000233 | 0.000315 |
| 2. trimestris (maijs-augusts) | 0.000330 | 0.000185 | 0.000315 | 0.000263 | 0.000290 |
| 3. trimestris (septembris-decembris) | 0.000330 | 0.000196 | 0.000232 | 0.000278 | 0.000370 |
| Trimestris | Frovatriptāns | | | | |
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| 1. trimestris (janvāris-aprīlis) | | | 0.000084 | 0.000112 | 0.000093 |
| 2. trimestris (maijs-augusts) | | | 0.000089 | 0.000089 | 0.000190 |
| 3. trimestris (septembris-decembris) | | 0.000205 | 0.000037 | 0.000129 | 0.000230 |
| Trimestris | Sumatriptāns | | | | |
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| 1. trimestris (janvāris-aprīlis) | 0.002685 | 0.002667 | 0.002967 | 0.005118 | 0.005100 |
| 2. trimestris (maijs-augusts) | 0.003138 | 0.003155 | 0.003651 | 0.005871 | 0.006343 |
| 3. trimestris (septembris-decembris) | 0.003207 | 0.003168 | 0.004728 | 0.005510 | 0.006038 |

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Maģistra darbs „**TRIPTĀNU GRUPAS MEDIKAMENTU APRITES DATU ANALĪZE 2009. – 2013. GADU PERIODĀ UN MIGRĒNAS TERAPIJAS IESPĒJU UN EFEKTIVITĀTES IZVĒRTĒJUMS**” izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: _____ Līga Ābola - Eiduka

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: asoc. prof., Dr. med Baiba Jansone _____ 2015.gada _____

Recenzents: Dr. pharm. Līga Krīgere

Darbs iesniegts: Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē

Metodiķe: Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes vecākā lietvede Juta Bārtule

Darbs aizstāvēts maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē

_____ 2015. prot. Nr. _____, vērtējums _____

Komisijas sekretāre: _____

(paraksts)