

Migréna a komorbidity

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO, doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

S migrénou je spojených viacero komorbidít. V článku sú uvedené najvýznamnejšie ochorenia, ktoré k nim patria. Stručne sú rozobrané vybrané predpokladané patomechanizmy, ako aj špecifiká liečby migrény s ohľadom na prítomnú komorbiditu.

Kľúčové slová: migréna, komorbidity, depresia, kardiovaskulárne ochorenia.

Migraine and comorbidities

Migraine is associated with several comorbidities. The most important comorbidities are mentioned. Basic supposed pathomechanisms are shortly discussed together with specific migraine treatment with regards on present comorbidity.

Key words: migraine, comorbidities, depression, cardiovascular diseases.

Migréna je ochorenie, ktoré je charakterizované opakovanými atakmi bolesti hlavy, ktoré môžu byť spojené s ďalšími neurologickými symptómami. Bežné symptómy spojené s migrénou sú rôzne typy aury alebo prechodný neurologický deficit. Migréna, po bolesti krížov, patrí medzi najčastejšie ochorenia a podľa GBD 2016 sa radí k prvým 10 najčastejším ochoreniam vôbec.

Migrénu je možné rozdeliť na epizodickú a chronickú. Ak je počet dní s bolesťou hlavy do mesiaca menší ako 15, označuje sa migréna ako epizodická. V prípade, že dni s bolesťou hlavy je viac ako 15, tak sa migréna definuje ako chronická. Migréna predstavuje časté ochorenie, postihuje signifikantne častejšie ženy než mužov (15–18 % vs. 6–7 %), pomer v rôznych vekových skupinách sa odlišuje (Lipton, 2007; Buse, 2013). Klinický priebeh býva u žien ťažší, častejšie navštevujú lekára a majú vyššiu preskripciu liekov než muži (Patwardhan, 2006). Migréna často negatívne ovplyvňuje rodinný, spoločenský, ako aj kariérny život postihnutých a má za následok signifikantný ekonomický dopad (Bigal, 2008). Priame a nepriame individuálne náklady sa u pacientov

s migrénou odhadujú až o 9 000 USD vyššie než v demograficky podobnej skupiny ľudí bez migrény (Bonafede, 2018). Prevalencia chronickej migrény sa pohybuje približne medzi 1,4–2,2 % (Natoli, 2009). V porovnaní s bežnou populáciou sa migréna spája s viacerými psychiatrickými, neurologickými, kardiovaskulárnymi a inými komorbiditami (Bigal, 2008; Scher, 2005). Viacero populačných či klinických štúdií dokázalo vyššiu frekvenciu výskytu komorbidít u pacientov s chronickou v porovnaní s epizodickou migrénou (Buse, 2010; Buse, 2012; Scher, 2005; Lipton, 2016). Najvýznamnejšie komorbidity sú uvedené v tabuľke 1.

Depresia sa vyskytuje takmer 2-krát častejšie u pacientov s migrénou v porovnaní s bežnou populáciou (Chen, 2012). Pacienti s migrénou a zároveň veľkou depresívnou epizódou mávajú silnejšie a častejšie bolesti hlavy (Heckman, 2009), ako aj vyššie riziko samovraždy (Breslau, 2012). Zdá sa, že vzťah migrény a depresie je obojstranný a jedno ochorenie zvyšuje riziko výskytu toho druhého (Moschiano, 2011). Sérotonínový systém zohráva kľúčovú úlohu vo vzťahu medzi migrénou a depresiou. Pacienti s migrénou majú v inte-

riktálnom období dlhodobo zníženú sérovú hladinu 5-HT (Hamel, 2007) a zistený bol polymorfizmus génu transportéra 5-HT u pacientov s migrénou aj depresiou (Marino, 2010). Ďalším významným spoločným faktorom vo vzťahu medzi depresiou a migrénou je dopamínový D2 genotyp (Peroutka, 1998). Bipolárna porucha zvyšuje riziko vzniku migrény o viac ako 50 % (Chen, 2012). Ďalšie psychiatrické ochorenia spojené s vyšším výskytom migrény sú: posttraumatická stresová porucha, porucha príjmu potravy, generalizovaná úzkostná porucha, ale aj cefalofóbia, ktorá sa zaraďuje medzi fóbické poruchy a ktorá je spojená s rizikom vzniku chronickej migrény a poliekovej bolesti hlavy (Peres, 2007). Za ďalšie psychiatrické komorbidity sa považujú aj posttraumatická stresová porucha, poruchy príjmu potravy, rôzne typy závislostí a somatoformná porucha.

Súčasný výskyt psychiatrických porúch a migrény by mal viesť k zmene stratégie liečby. V mnohých prípadoch je možné využiť duálny efekt SSRI alebo SNRI, aj keď tieto nepatria medzi prvolíniovú a všeobecne odporúčanú liečbu. V prípade bipolárnej poruchy je možné zvážiť liečbu valproátom, topiramátom či lamotrigí-



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Vladimír Nosál, PhD., FESO, vladimir.nosal@uniba.sk
Neurologická klinika JLF UK a UNM, Kollárova 2, 036 01 Martin

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(5): 410–415

Článok prijatý redakciou: 1. 7. 2021

Článok prijatý k publikácii: 4. 5. 2021

INZERCE

Tab. 1. Komorbidity migrény

Psychiatrické komorbidity	Neurologické komorbidity	Kardiovaskulární komorbidity	Iné komorbidity
depresia	epilepsia	angina pectoris / infarkt myokardu	žalúdočný vred / gastrointestinálne krvácanie
bipolárna porucha	roztrúsená skleróza	arteriálna hypertenzia	fibromyalgia
generalizovaná úzkostná porucha	náhla cievna mozgová príhoda ischemická	foramen ovale patens	syndróm temporomandibulárneho kĺbu
panická porucha	syndróm nepokojných nôh	Raynaudov fenomén	astma
posttraumatická stresová porucha	poruchy spánku	periférne artériové ochorenie	alergická rinitída
			systémový lupus erythematosus

nom, liečba SSRI alebo SNRI zvyšuje riziko manickej epizódy či urýchlenia striedania cyklov. V prípade depresie a migrény je vhodná liečba tricyklickými antidepresívami, SNRI a je možné zvážiť aj liečbu SSRI. V prípade generalizovanej úzkostnej poruchy zvážiť liečbu antikonvulzívami, ako sú: valproát topiramát, pregabalin či lamotrigín. Treba poznamenať, že liečba lamotrigínom a pregabalínom patrí k tzv. off-label liečbe. Samozrejmosťou by vo väčšine prípadov mala byť kognitívne behaviorálna terapia. Novším terapeutickým prístupom v liečbe migrény sú monoklonálne protilátky. Fremanezumab, erenumab, galkanezumab preukázali v klinických štúdiách svoju účinnosť pri redukcii atakov bolesti hlavy u pacientov s migrénou a depresiou (Tepper, 2018; Maizels, 2020).

Kardiovaskulárne ochorenia

Existuje viacero štúdií potvrdzujúcich, že migréna je rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení. Vo veľkej populačnej štúdii bola preukázaná súvislosť medzi migrénou a ischemickou cievnu mozgovou príhodou, hemoragickou cievnu mozgovou príhodou, venóznym tromboembolizmom, infarktom myokardu a flutterom či fibriláciou predsiení (Adelborg, 2018). Vzťah migrény a ischemickej cievnej mozgovej príhody bol podľa tejto štúdie obzvlášť výrazný v skupine žien, ktorým bola počas predchádzajúcich 12 mesiacov diagnostikovaná migréna s aurou.

Arteriálna hypertenzia je vo všeobecnosti považovaná za bežnú príčinu bolesti hlavy, no v skutočnosti bolo preukázané, že pokiaľ

pacient o vysokom krvnom tlaku nevie, bolesť hlavy nebýva často referovaná, a naopak známa vysoká hodnota krvného tlaku býva spojená s častejším výskytom cefalej. Prekvapivo mávajú pacienti s migrénou nižší systolický a zvýšený diastolický tlak v porovnaní s kontrolnou skupinou (Gudmundsson, 2006).

Foramen ovale patens bol identifikovaný až u tretiny pacientov s migrénou a u necelých pätiny pacientov s migrénou s aurou. Z hľadiska terapeutického prístupu nie je v súčasnosti u týchto pacientov odporúčaný uzáver.

Raynaudov fenomén taktiež patrí medzi známe komorbidie migrény. U pacientov s migrénou a Raynaudovým fenoménom je predovšetkým potrebná opatrnosť pri voľbe antimigrenózne liečby, pretože triptány, dihydroergotamín, ale aj betablokátoary používané na profylaxiu majú vysoký potenciál zhoršenia už prítomnej vazokonstrikcie periférnych ciev.

Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením by nemali užívať tie antimigrenózne prípravky, ktoré majú hoci aj minimálny potenciál vazokonstrikcie. Napríklad triptány a dihydroergotamínové preparáty môžu spôsobiť zúženie koronárnych tepien o 18 %. Veľká opatrnosť je potrebná u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami aj v prípade liečby NSAID, ako sú napríklad ibuprofén, diklofenak či naproxén, pre zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu. V takomto prípade sú vhodnou voľbou acetaminofén, metoklopramid, prochlorperazín a difenhydramín. Z hľadiska preventívnej liečby je vhodné použitie topiramátu, venlafaxínu, propranololu a kandesartanu.

Neurologické komorbidity

Epilepsia je častou komorbiditou migrény (Nye, 2015; Buse, 2020). Nerovnováha medzi inhibičnými (GABA) a excitáciami (glutamát) faktormi sa javí byť spoločným kľúčovým mechanizmom u oboch ochorení. (Liao, 2018). Detailnejšie objasnenie spoločných črt epilepsie a migrény na molekulárnej úrovni môže v budúcnosti viesť k cieľenej a tým pádom aj účinnejšej liečbe týchto komorbidít. Antiepileptiká ako valproát, topiramát či lamotrigín sa v dnešnej dobe úspešne používajú na profylaktickú liečbu migrény.

Migréna sa vyskytuje 3× častejšie u pacientov s roztrúsenou sklerózou v porovnaní s bežnou populáciou (Kister, 2010). Liečebné postupy sú rovnaké ako pri liečbe samotnej migrény (Husain, 2018).

Hoci je vzťah porúch spánku a migrény je dlhodobý známy, presné patomechanizmy objasnené doteraz nie sú. Spomedzi spánkových porúch je známy obojstranný vzťah s nespavosťou. U týchto pacientov je možné zvážiť liečbu amitriptylínom ako aj nefarmakologickú liečbu nespavosti (Tiseo, 2020). Vzťah medzi syndrómom spánkového apnoe a migrénou nie je zatiaľ jednoznačne objasnený avšak sa predpokladá, že u predisponovaných jedincov môže podporovať progresiu príznakov migrény. Migréna a narkolepsia sú častými komorbiditami no vzťah medzi nimi nie je presnejšie definovaný rovnako ako špecifické liečebné postupy pri tejto komorbidite (Tiseo, 2020). Pacienti so syndrómom nepokojných nôh majú významne vyššie riziko vzniku migrény v porovnaní s pacientami bez syndrómu nepokojných nôh. Pri tejto komorbidite sa predpokladá deregulácia serotonínového a dopaminergného systému (Didriksen, 2018). Špecifické liečebné postupy u tejto komorbidity nie sú zatiaľ jednoznačne definované. Poruchy spánku je u pacientov s migrénou odporúčané liečiť, nakoľko sa dá predpokladať, že po úprave spánku dôjde k zníženiu frekvencie ako aj intenzity atakov migrény.

LITERATÚRA

- Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L, Ehrenstein V, Horváth-Puhó E, Henderson WV. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 360: k96.
- Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and co-

- morbidity of migraine. *Neurologic Clinics* 2009; 27: 321–334. doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011.
- Bonafede M, Sapra S, Shah N, Tepper S, Cappel K, Desai P. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs among migraine patients in the United States. *Headache* 2018; 58(5): 700–14.

- Breslau N, Schultz L, Lipton R, Peterson E, Welch KM. Migraine headaches and suicide attempt. *Headache* 2012; 52(5): 723–731.
- Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Lipton RB. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, pro-

INZERCE

INZERCE

bable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache* 2013; 53(8): 1278–99.

6. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, Munjal S, Singh P, Lipton RB. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2020; 1: 23.

7. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81(4): 428–32.

8. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol*. 2012; 260(8): 1960–9.

9. Didriksen M, Hansen TF, Thøner LW, Burgdorf KS, Erikstrup C, Pedersen OB, Paarup HM, Nielsen KR, Hjalgrim H, Sørensen E, Ullum H. Restless legs syndrome is associated with increased risk of migraine. *Cephalalgia Reports*. 2018; 1: 1–7.

10. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1474–547X.

11. Gudmundsson LS, Thorgeirsson G, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannsson M. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population-based study of 21,537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia* 2006; 26(4): 436–44. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01057.x. PMID: 16556245

12. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293–1300.

13. Heckman BD, Holroyd KA, Himawan L, O'Donnell FJ, Tietjen G, Utley C, Stillman M. Do psychiatric comorbidities in-

fluence headache treatment outcomes? Results of a naturalistic longitudinal treatment study. *Pain* 2009; 146(1–2): 56–64.

12. Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain* 2012; 13(4): 311–319.

13. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed L, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68(5): 343–9.

14. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients With Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018; 20(4): 10.

15. Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML. A comparison of the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study and American migraine prevalence and prevention (AMPP) study: demographics and headache-related disability. *Headache* 2016; 56(8): 1280–9.

16. Kister I, Caminero AB, Monteith AB, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, Kalina JT, Inglese M, Herbert J, Lipton RB. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain* 2010; 11: 417–425.

17. Liao J, Tian X, Wang H, Xiao Z. Epilepsy and migraine—Are they comorbidity? *Epilepsy and migraine—Are they comorbidity? Genes & Diseases* 2018; 5(2): 112–118.

18. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Seminerio MJ, Yeung PP, Aycardi E, Bigal ME, Bibeau K, Buse DC. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache* 2021; 61(4): 662–672.

19. Maizels M, Buse DC, Jedynak J, Hand AL, Ford J, Detke H. Changes in Depression and Anxiety in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Galcanezumab in Adults with Treatment-resistant Migraine: Results from the CONQUER Study (1383) *Neurology* 2020; 94(Suppl. 15): 1383.

20. Marino E, Fanny B, Lorenzi C, Pirovano A, Franchini L, Colombo C, Bramanti P, Smeraldi E. Genetic bases of comorbi-

dity between mood disorders and migraine: possible role of serotonin transporter gene. *Neurol Sci*. 2010; 31(3): 387–391.

21. Moschiano F, D'Amico D, Canavero I, Pan I, Miceli G, Bussone G. Migraine and depression: common pathogenetic and therapeutic ground? *Neurol Sci*. 2011; 32(Suppl. 1): S85–S88.

22. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler DQ, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2009; 30(5): 599–609.

23. Patwardhan MB, Samsa GP, Lipton RB, Matchar DB. Changing physician knowledge, attitudes, and beliefs about migraine: evaluation of a new educational intervention. *Headache* 2006; 46(5): 732–41.

24. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL, Jones KW. Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Mol Med*. 1998; 4(1): 14–21.

25. Nye BL, Thandani VM. Migraine and Epilepsy: Review of the Literature. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015; 55: 359–380.

26. Peres MF, Mercante JP, Guendler VZ, Corchs F, Bernik MA, Zukerman E, Silberstein SD. Cephalalgia phobia: a possible specific phobia of illness. *J Headache Pain*. 2007; 8(1): 56–59.

27. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Tiseo C, Degan D, Pistoia F, Carolei A. Migraine and risk of ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6): 1001–11.

28. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(3): 305–10.

29. Tepper S, Broessner G, Buse D, Schwedt T, Strauss E, Zhang F, Picard H, Mikol D. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients with Episodic Migraine with Depression and/or Anxiety (P4.105) *Neurology* 2018; 90(Suppl. 15): P4.105.

30. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, Hubalek IA, Marchenko Y, Overeem LH, Piroso S, Tkachev A, Martelli P, Sacco S. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020; 21: 126.