

Medicinski fakultet, Beograd¹
 Institut za mentalno zdravlje, Beograd²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.857:616.89-008

KOMORBIDITET MIGRENE I SOMATSKIH OBOLJENJA

COMORBIDITY OF MIGRAINE AND SOMATIC DISEASES

Žarko MARTINOVIĆ^{1,2}, Nevenka BUDER², Ružica VELIČKOVIĆ² i Maja MILOVANOVIĆ²

Sažetak - U prospektivnoj studiji ispitan je komorbiditet migrene i somatskih oboljenja kod 381 bolesnika (60, odnosno 15,8% muškaraca i 321, odnosno 84,2% žena), prosečne životne starosti 35,8 godina (raspon 19-60 godina). Prateće bolesti su postojale kod 49,5% bolesnika sa migrenom. Najčešće su bile: spondiloza (15,9%), povrede glave (12,9%), ginekološki poremećaji (11,6%), hipotenzija (8,8%), hipertenzija (8,5%), alergije i astma (5,8%), različita kardiovaskularna oboljenja (4%), epilepsija 3%. U podgrupi sa komorbiditetom, oko 70% bolesnika imalo je više od jednog napada migrene mesečno u odnosu na (35%) bez drugih oboljenja, a oko 60% je imalo jači intenzitet glavobolje u odnosu na 35% u podgrupi bez komorbiditeta. Rezultati ukazuju na veću težinu migrene kod bolesnika koji imaju komorbiditet, pa je potrebno proceniti koliko dobro zbrinjavanje drugih oboljenja može olakšati tok i intenzitet glavobolje.

Ključne reči: Migrena; Komorbiditet; Somatosenzorni poremećaji; Hipertenzija; Hipersenzitivnost; Epilepsija; Spondiloza; Hipotenzija

Uvod

Izraz "komorbiditet" označava postojanje dva ili više poremećaja kod iste osobe, bez obzira na redosled njihove pojave [1].

Poznata je povezanost neuroloških i psihijatrijskih oboljenja (epilepsija, cerebrovaskularni insult, anksioznost, depresija) sa migrenom [2-4]. Ispitivanja su ukazala i na udruženost migrene i somatskih oboljenja. Od ispitivanih stanja kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog i imunološkog sistema, komorbiditet odnosno povezanost je naročito snažna za astmu i alergije, kao i za šlog [3,5,6]. Somatski komorbiditet kod pacijenta sa migrenom se još uvek istražuje.

Naše istraživanje ima za cilj da ispita učestalost i tip somatskih oboljenja kod pacijenata sa migrenom, kao i značaj njihove povezanosti. Upoznavanje prirode povezanosti migrene i somatskih bolesti moglo bi da doprinese boljem razumevanju složenih mehanizama njihove patogeneze i pravilnom izboru farmakoterapije.

Materijal i metode

U okviru prospektivne studije o migrenskim glavoboljama, obradili smo podatke za period od pet godina (1994-1998.), kod pacijenata koji su u Institutu za mentalno zdravlje dijagnostikovani kao osobe obolele od migrene, prema kriterijumima Međunarodnog udruženja za glavobolje - *International Classification of Headache Disorders*, 2nd edition - ICHD-II [7].

U ispitivanje su uključeni odrasli pacijenti sa migrenom stariji od 18 godina. Prema definisanom protokolu, za njih su upisivani demografski i klinički podaci o migreni i karakteristikama pratećih somatskih oboljenja. Težina migrene je procenjena prema učestalosti i težini napada migrene. Za gla-

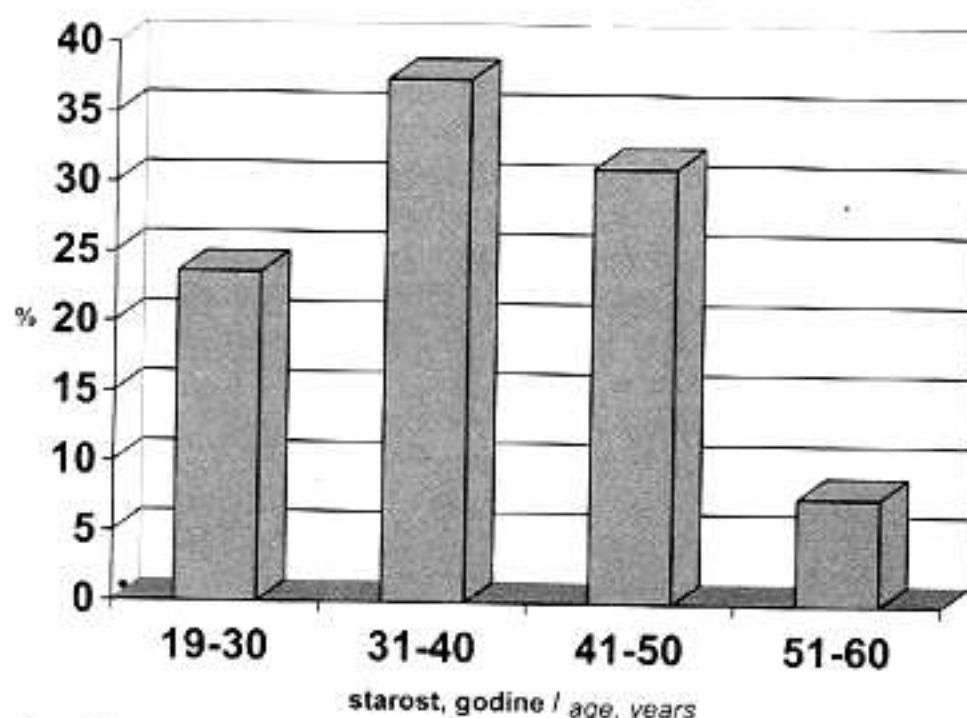
vobolje jakog intenziteta su smatrane one koje potpuno blokiraju sve aktivnosti, umerenog intenziteta one koje ometaju aktivnosti, a blagog intenziteta one koje ne remete aktivnosti pacijenta [8]. Podaci su obrađivani standardnim statističkim metodama.

Rezultati

Demografske i kliničke karakteristike

Od ukupnog broja odraslih pacijenata sa migrenom (n = 381), u grupi je bilo 321 (84,2%) žena i 60 (15,8%) muškaraca.

Pacijenti su bili od 19 do 60 godina starosti (Grafikon 1), prosečne starosti 35,8 godina.



Grafikon 1. Procenat pacijenata u pojedinim starosnim grupama

Graph 1. Age distribution of patients

Tipove migrene prema Međunarodnoj klasifikaciji [7] nismo posebno analizirali u ovom istraživanju. Učestalost glavobolja bila je od nekoliko napada godišnje do više od jednog napada nedeljno, prosečno 3,8 mesečno, prosečnog trajanja 48 sati.

Glavobolje su prosečno trajale 7,7 (0-36) godina pre nego što su se pacijenti javili lekaru u našoj ustanovi. Do pogoršanja bolesti (veća učestalost i intenzitet glavobolje), dolazilo je u proseku nakon 12 godina trajanja bolesti.

Prateće somatske bolesti

Bez drugih dijagnostikovanih oboljenja bilo je 192 (50,5%) pacijenata, dok je pored migrene jedna ili više somatskih bolesti bilo dijagnostikovano kod 189 (49,5%) pacijenata. Najčešće dijagnostikovane prateće bolesti navedene su u Tabeli 1. Kalkuloze, ulkusi, endokrini poremećaji, anemije i drugo, javljali su se učestalošću manjom od 3%.

Tabela 1. Učestalost pratećih bolesti u osoba s migrenom

Table 1. Frequency of concomitant diseases in patients with migraine

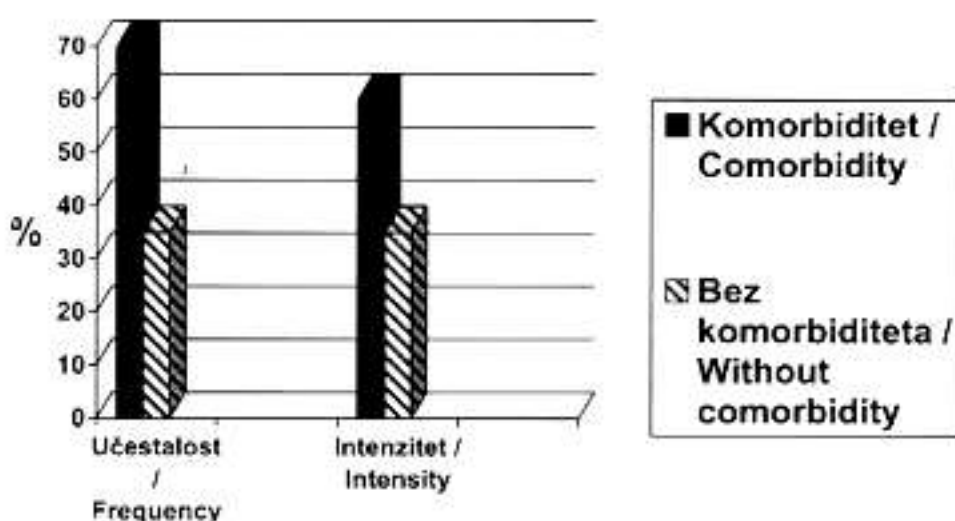
Udružene bolesti/Concomitant diseases	Broj (procenat) pacijenata Number (%) of patients
Spondiloza/Spondylitis	61 (15,9%)
Povrede glave/Head injury	49 (12,9%)
Ginekološki poremećaji (podgrupa žena) Gynecological disorders (subgroup of women)	37 (11,6%)
Hipotenzija/Hypotension	33 (8,8%)
Hipertenzija/Hypertension	32 (8,5%)
Alergije/Allergies	22 (5,8%)
Kardiovaskularne bolesti/Cardiovascular diseases	15 (4%)
Epilepsija/Epilepsy	12 (3%)
Ostale bolesti/Other diseases	5 (2,6%)

*Kod 67 pacijenata je više od jedne bolesti bilo udruženo sa migrenom

In 67 patients more than one concomitant disease was associated with migraine

Učestalost i intenzitet napada migrenske glavobolje ispitani su u grupi sa pratećim somatskim bolestima (podgrupa I sa komorbiditetom) i u podgrupi pacijenata sa migrenom bez drugih pratećih bolesti (podgrupa II).

U podgrupi sa komorbiditetom (I) više od jednog napada migrene mesečno imalo je 70% od 189 bolesnika, a 35% u podgrupi bez drugih oboljenja (II). Glavobolje jakog intenziteta u podgrupi I imalo je 60%, a u podgrupi II 35% od 189 bolesnika (Grafikon 2).



Grafikon 2. Učestalost i intenzitet napada migrenske glavobolje u odnosu na prateće somatske bolesti

Graph 2. Frequency and intensity of migraine headache in relation to the concomitant diseases

Diskusija

U ispitivanoj grupi bilo je 84,2% žena i 15,8% muškaraca, što pokazuje da su žene 5,42 puta češće obolevale od migrene nego muškarci. Ovakav odnos (5,5 puta češća pojava migrene kod žena) podudaran je sa prevalencijom migrene od 15,3-17,6% kod žena i 3,4-7% kod muškaraca [8-10].

Ispitivani pacijenti bili su prosečne starosti 35,83 godina. Poznato je da se napadi migrene uglavnom javljaju u prve tri dekade života i da se vrlo retko prvi put pojavljuju posle 50. godine života [8-10]. Prevalencija migrene maksimum dostiže između 35. i 45. godine života. Distribucija ispitivanih pacijenata po godinama starosti i prosečna starost u četvrtoj deceniji, u skladu je sa rezultatima studija osoba s migrenom u opštoj populaciji [2-6]. Dugo trajanje glavobolje (prosečno 48 sati) ukazuje da su naši pacijenti imali veću težinu napada migrene od pacijenata u opštoj populaciji. Duže trajanje i veća težina napada migrene bili su najčešći razlog za lečenje pacijenata u našoj ustanovi.

U našem uzorku je bio sličan procenat pacijenata bez drugih dijagnostikovanih oboljenja (50,5%) i pacijenata koji su pored migrene imali dijagnostikovanu jednu ili više somatskih bolesti (49,5%). Učestalost većine udruženih oboljenja bila je u skladu sa poznatim epidemiološkim statusom u populaciji odraslih [2-6], osim povreda glave i spondiloze, koje su u ovom radu češće bile udružene sa migrenom. To se može objasniti time da i blaga povreda glave izaziva zabrinutost pacijenta i navodi ga da traži uput za specijalistički pregled, zbog ranije postojeće migrene koja se može pogoršati zbog povrede glave, ili pak sama trauma precipitira napad migrene [11,12].

Najčešće dijagnostikovana bolest bila je spondiloza 15,9%, što je u skladu sa prosečnom starošću ispitivanih pacijenata (oko 36 godina). Poznato je da se okcipitalna glavobolja i bol u vratu, često javljaju kod pacijenata sa migrenom. Međutim, razlikovanje migrene od cervikalne glavobolje je veoma teško [7]. Dijagnostički kriterijumi cervikalne glavobolje uz kliničku sliku i dokaze cervikalne lezije metodima magnetne rezonancije uključuju i prestanak bola posle ipsilateralnog anestetičkog bloka cervikalnih struktura i korenova C2-C3 [7].

Veći procenat udruženosti spondiloze sa migrenom kod naših bolesnika može biti posledica Berksonovog paradoksa, odnosno povećane verovatnoće da osobe sa dva ili više udruženih stanja budu reprezentovane u kliničkim uzorcima [13]. Da bi se tačnije utvrdila povezanost dva stanja, koriste se epidemiološka ispitivanja uzoraka iz opšte populacije. U takvim uzorcima, potvrđena je povezanost migrene sa sledećim poremećajima koji su često reprezentovani u našoj studiji, kao što su povreda glave (12,9%), hipotenzija (8,8%), hipertenzija (8,5%) i ostale kardiovaskularne bolesti (4%),

ukupno 34,2%. Takvi nalazi potkrepljuju mišljenja da u patogenezi migrene učestvuje više sistema. Prema eksperimentalnim studijama, to su trigemino-vaskularno stablo, jedra trigeminusa, *locus coeruleus* i druge strukture moždanog stabla, kao i kortikalne strukture odgovorne za tzv. raširenu kortikalnu depresiju [14].

Mada ima mišljenja da je udruženost migrene i hipertenzije samo koincidencija, ima dokaza da slaba kontrola krvnog pritiska može pogoršati migrenu. Obrnuto, dobra kontrola hipertenzije deluje povoljno na migrenu [15]. Uz to, teška hipertenzija kod nove akutne glavobolje može ukazati na ozbiljan uzrok bolesti koji zahteva hitno ispitivanje. Zato je redovno merenje krvnog pritiska rutinski zadatak u proceni svih bolesnika s glavoboljom.

Ginekološki poremećaji su često udruženi sa migrenom (11,6% u podgrupi žena u ovom radu). To potvrđuje povezanost migrene i endokrinog statusa žene. Kod menstrualne migrene, napad migrenske glavobolje se poklapa sa padom nivoa estrogena u plazmi [16]. U trudnoći, naročito kada se posle prvog trimestra nivoi hormona stabilizuju, vrlo često nastaje poboljšanje migrene.

Naš nalaz alergije u procentu od 5,5% kod osoba sa migrenom, u skladu je sa zapažanjima da su precipitirajući faktori za napad migrenske glavobolje, pored ostalih, hipersenzitivnost na određene namirnice i alergijske reakcije. Prema najnovijim nalazima, odnos između alergije i migrene verovatno se zasniva na mehanizmu posredovanom imunoglobulinom E u kojem važnu ulogu ima histamin kao faktor prijemčivosti na alergijska stanja čiji su nivoi u plazmi značajno povišeni kod osoba s migrenom, kako za vreme glavobolje, tako i u bezbolnim periodima [17]. Izbegavanje alergijskih stanja kod bolesnika s migrenom može biti jednostavan i koristan način profilakse i lečenja.

Kalkuloze, ulkusi, endokrini poremećaji, anemije i drugo, javljali su se učestalošću manjom od 3%, pa se ne može očekivati da doprinesu tumačenju komorbiditeta (bez ispitivanja kontrolne grupe). Pojava anemije i ulkusa može biti u vezi s primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova u lečenju napada migrene. U neželjena dejstva ovih lekova spadaju smanjenje broja eritrocita koje može dovesti do anemije i okultnih krvarenja iz želuca koja kod osoba sa genetskom predispozicijom mogu aktivirati pojavu ulkusa [8,12]. Isto tako, lekovi koji se koriste u lečenju ulkusa (omeprazol, ranitidin) mogu pogoršati migrenu [7,12].

U podgrupi sa komorbiditetom, više od jednog napada migrene mesečno imalo je 70% pacijenata i 60% je svoje glavobolje opisalo kao jake. U podgrupi bez drugih oboljenja, 35% pacijenata imalo je više od jednog napada migrene mesečno i 35% je svoje glavobolje opisalo kao jake. To ukazuje na češće i jače napade migrene kod pacijenata koji

pored migrene imaju i neko komorbidno somatsko oboljenje.

Shodno tome, često su potrebne dodatne terapijske mere za lečenje migrene kod osoba koje imaju komorbidna stanja [12,18]. One pre svega uključuju profilaktičnu farmakološku terapiju [12] čiji izbor takođe zavisi od komorbidnog stanja. Kad postoji hipertenzija, indikovani su beta adrenergički blokatori koji mogu delovati povoljno kao antihipertenzivna terapija i kao profilaksa migrene [12,18]. S druge strane, važno je izbeći antihipertenzivne i kardiovaskularne lekove, posebno one sa vazodilatatornim dejstvom (dihidralazin, gvanetidin, nifedipin, nimodipin, nitroglicerol, sildenafil) koji mogu pogoršati migrenu [7,12].

Pri komorbiditetu migrene i astme, beta blokatori su kontraindikovani zbog njihovog vazokonstriktornog efekta. Tada su u profilaksi migrene bezbedni antiepileptici ili drugi lekovi [12,18]. Profilaksa migrene antidepresivnim lekovima može smanjiti potrebu za politerapijom u slučaju migrene udružene sa unipolarnim depresivnim poremećajima. [4,12].

Prema našim rezultatima, učestanost epilepsije u osoba s migrenom iznosi 3%, što je 3-5 puta više od prevalencije epilepsije u opštoj populaciji koja iznosi 0,6-1%. Komorbiditet epilepsije i migrene je dvosmeran, jer je pojava migrenske glavobolje povećana kod osoba s epilepsijom, naročito kod onih sa posttraumatskom epilepsijom [19]. Povećana kortikalna ekscitabilnost verovatno povećava rizik za razvoj ove dve bolesti i može objasniti pojavu njihovog komorbiditeta. Ona smanjuje prag za epileptične napade i za napade migrene. Pretpostavlja se da su mogući uzroci povećane ekscitabilnosti smanjen magnezijum u mozgu i promene u neurotransmiterskim sistemima [12]. Pri udruženosti migrene i epilepsije takođe je važno imati u vidu izbor jednog od antiepileptika kao što su valproat, gabapentin i topiramat koji su efikasni u profilaksi oba poremećaja [20-23].

Od stanja koja nisu razmatrana u ovom radu, migrena je faktor rizika za moždani udar, naročito kod mladih osoba koje nemaju druge faktore rizika za nastanak cerebrovaskularnog insulta ali primaju hormonska kontraceptivna sredstva [6,24].

Zaključak

U grupi pacijenata sa migrenskim glavoboljama koje smo ispitivali, distribucija prema polu i godinama starosti bila je u skladu sa distribucijom opisanom u drugim istraživanjima. Komorbiditet migrene sa somatskim bolestima je iznosio 49,5%, a udruženost pojedinih oboljenja sa migrenom je bila u skladu sa epidemiološkim statusom u opštoj populaciji. Pacijenti sa komorbiditetom imaju češće i jače napade glavobolje nego pacijenti koji nemaju prateće somatske bolesti, pa treba proceniti koliko dobro zbrinjavanje komorbidnih oboljenja može

olakšati tok i intenzitet glavobolja. Upoznavanje povezanosti migrene i somatskih bolesti može biti značajno pri donošenju terapijskih odluka u tretmanu migrene. U narednim istraživanjima komor-

biditeta migrene i somatskih bolesti, poseban značaj će imati prospektivne longitudinalne studije uzoraka iz opšte populacije.

Literatura

1. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455-68.
2. Madans JH, Cox CS, Kleiman JC, et al. Ten years after the NHANES. Report of initial follow-up. *Public Health Rep* 1986;101:465-73.
3. Low NC, Merikangas KR. The comorbidity of migraine. *CNS Spectr* 2003;8(6):433-4, 437-44.
4. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Adv Headache* 1997;1(15):115-23.
5. Davey G, Sedgwick P, Maier W, Visick G, Strachan DP, Anderson HR. Association between migraine and asthma: matched case-control study. *Br J Gen Pract* 2002;52(482):723-7.
6. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997;54(4):362-8.
7. ICHD-II - The International classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.
8. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II. *Headache* 2001;41:646-57.
9. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen RK. Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(suppl):17S-23S.
10. Göbel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International headache society. *Cephalalgia* 1994;14:97-106.
11. Weiss HD, Stern BJ, Goldberg J. Post-traumatic migraine, chronic migraine precipitated by minor head or neck trauma. *Headache* 1991;31:451-6.
12. Martinović Ž. Glavobolje: neuropsihobiologija, klasifikacija i lečenje. Beograd: JUKN; 1999.
13. Berkson J. Limitation of the application of the 4-fold table analysis to hospital data. *Biometrics* 1946;2:47-53.
14. Moskowitz MA, Nozaki K, Craig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigemino-vascular mechanisms. *J Neurosci* 1993;13:1167-77.
15. Prentice D, Heywood J. Migraine and hypertension. Is there a relationship? *Aust Fam Physician* 2001;30(5):461-5.
16. MacGregor AE. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurol* 2004;3:354-61.
17. Gazerani P, Pourpak Z, Ahmadiani A, Hemmati A, Kazemnejad A. A correlation between migraine, histamine and immunoglobulin E. *Scand J Immunol* 2003;57(3):286-90.
18. Solomon GD. Concomitant medical disease and headache. *Med Clin North Am* 1991;75:631-9.
19. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:28-32.
20. Silberstein SD, Collins SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: an open-label, long-term study. Long-term safety of Depakote in headache prophylaxis study group. *Headache* 1999;39:633-43.
21. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ter* 2000;151:145-8.
22. Martinović Ž, Ristanović D. Gabapentin in the treatment of migraine comorbid with epilepsy and mood disorders. *J Headache Pain* 2001;2:83-7.
23. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001;41(10):968-75.
24. Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK General practice research database. *Stroke* 2004;35(7):1574-8.

Summary

Introduction

A 5-year prospective follow-up study was performed at the Institute of Mental Health in Belgrade, and it included adult patients diagnosed with migraine.

Material and methods

A protocol for prospective follow-up of comorbidity of migraine and somatic diseases was designed, whereas data were analyzed using standard statistical methods.

Results

The study comprised 381 patients, mean age 35.8 (range 19-60) years, 60 (15.8%) males and 321 (84.2%) females. The mean duration of migraine history before the first visit to the doctor was 7.7 (0-36) years. There was no concomitant disease in 50.5% of examinees. The most common concomitant diseases in the study population were: spondylosis (15.9%), head injury (12.9%), gynecological disorders (11.6% of female subgroup),

hypotension (8.8%), hypertension (8.5%), allergy and asthma (5.8%), various cardiovascular diseases (4%) and epilepsy (3%). The incidence of the majority of diseases is in accordance with known epidemiological data for general population (except for head injury and epilepsy). In the subgroup of patients with comorbidity, almost 70% of patients reported more than one migraine attack per month, compared to 35% of patients without concomitant diseases, and about 60% of them had a higher intensity of headache in comparison with 35% of those without comorbidity.

Conclusion

Present results indicate an increased severity of migraine attacks in patients with comorbidity. Therefore, it is necessary to assess how good management of comorbid diseases can alleviate the course and intensity of migraine headaches.

Key words: Migraine; Comorbidity; Somatosensory Disorders; Hypertension; Hypersensitivity; Epilepsy; Spinal Osteophytosis; Hypotension

Rad je primljen 26. VII 2004.

Prihvaćen za štampu 9. IX 2004.

BIBLID:0025-8105:(2005):LVIII:7-8:342-346.