

19. Rotaru Lilia *Neuroimaging findings in migraine patients*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei 3(22)2009:34-38
20. Shapiro R, Galloway SJ, Shapiro MD *Minimal asymmetry of the brain: a normal variant*. AJR Am J Roentgenol (1986) 147:753–756
21. Weinberger DR, Luchins DJ, Morbisa J, Syatt RJ. *Asymmetrical volumes of the right and left frontal and occipital regions of the human brain*. Ann Neurol 1982;i 1 :97-i 00
22. Ylmaz Kiroglu, Nevzat Karabulut, Cagatay Oncel, Baki Yagci, Nuran Sabir, Bulent Ozdemir *Cerebral lateral ventricular asymmetry on CT: how much asymmetry is representing pathology?* Surg Radiol Anat (2008) 30:249–255

TULBURĂRILE COMORBIDE FRECVENTE ȘI IMPACTUL CEFALEELOR ASUPRA VIEȚII COTIDIENE A PACIENTULUI ÎN MIGRENA EPISODICĂ ȘI CRONICĂ

Stela Odobescu

Institutul Neurologie și Neurochirurgie din RM

Summary

Frequent comorbid diseases and assessment of disability in chronic and episodic migraine

Comorbid disorders (CD) might have an influence on migraine progression and complicate its clinical evolution. We have studied two groups of patients: I - 93 patients with chronic migraine (CM) and II - 441 patients with episodic migraine (EM). Anxiety, depression, sleep disorders and comorbid pain were the most common CD in both groups. Generalized anxiety was observed in 97.8% of CM vs. 98.4% of EM patients. Panic attacks were noted in a significantly higher number of CM patients as compared with EM (44.4% vs. 24.9%, $p < 0.001$). Headache impact on activities of daily living as assessed by MIDAS and HIT-6 questionnaires was significantly more important in CM in comparison with EM patients.

Keywords: episodic migraine, chronic migraine, headache chronification, comorbidity, assessment of disability in migraine

Rezumat

Tulburările comorbide (TC) pot influența progresia migrenei și complica evoluția ei clinică. Au fost cercetate TC în 2 loturi de pacienți: I – 93 pacienți cu migrenă cronică (MC) și II - 441 pacienți cu migrenă episodică (ME). Anxietatea, depresia, tulburările de somn și durerea comorbidă au fost cele mai frecvente TC depistate în ambele loturi. Anxietatea generalizată s-a înregistrat la 97,8% pacienți cu MC vs. 98,4% pacienți cu ME. Atacurile de panică s-au manifestat la un număr statistic semnificativ mai mare de pacienți cu MC în comparație cu cei cu ME (44,4% vs. 24,9%, $p < 0.001$). Impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului, apreciat conform chestionarelor MIDAS și HIT-6, a fost statistic semnificativ mai important la pacienții cu MC în comparație cu cei cu ME.

Cuvinte-cheie: migrena episodică, migrena cronică, cronicizarea cefaleelor, tulburări comorbide, impactul cefaleelor, disabilitatea pacienților cu cefalee

Actualitatea temei

Migrena este o maladie frecventă, complexă, uneori foarte disabilitantă, cu un prognostic variabil, inclusiv cu dezvoltarea unor complicații, cum este migrena cronică sau infarctul migrenos, care necesită o abordare managerială multidisciplinară [2,10,18]. Un studiu longitudinal populațional a estimat că aproximativ 2,5% din pacienții cu migrenă episodică de frecvență joasă (<10 cefali/lună) sau de frecvență înaltă (10-14 cefalei/lună) evoluează progresiv spre migrena cronică în cursul unui an, care este mult mai incapacitantă și mai puțin sensibilă la tratamente abortive și de prevenție decât migrena episodică [4]. Actualmente Institutul Național

de Sănătate din SUA a recunoscut migrena drept o problemă importantă a sănătății publice, clasificând-o ca o prioritate de diagnostic și tratament, inițiind un trial placebo controlat randomizat comparativ referitor la diverse strategii terapeutice axate pe reducerea impactului cefaleelor asupra pacienților cu migrenă cronică [10].

O varietate întregă de factori de risc, maladii comorbide și comportamente ale pacientului sunt în stare să influențeze progresia migrenei și să complice evoluția ei clinică [10,12,14]. A devenit clar în ultimii ani, că reducerea impactului migrenei asupra societății trebuie, pe lângă tratamentul propriu-zis al migrenei, să includă, de asemenea, managementul maladiilor comorbide, aspectelor comportamentale și factorilor de risc, care determină toate împreună transformarea migrenei episodice în forma ei cronică [10,18].

Termenul de **comorbiditate**, introdus pentru prima dată de Feinstein (1970), se referea la reflectarea existenței „oricărui situații clinice, care se depistează sau s-au depistat în anamneza maladiei pacientului” [25,32]. În corespundere cu viziunile moderne pot fi distinse următoarele asocieri a 2 procese patologice:

- 1) ambele maladii au mecanisme etiologice sau patogenetice comune (de ex., biochimice sau genetice);
- 2) o maladie o cauzează pe cealaltă;
- 3) asociere întâmplătoare a 2 maladii.

Termenul de comorbiditate este utilizat referitor la primele 2 situații, iar coincidența întâmplătoare în timp a 2 sau mai multe maladii nu poate fi apreciată în calitate de o legătură comorbidă [22,32].

Probabil mai amplu și mai clar definește termenul de comorbiditate următoarea afirmație: tulburări comorbide pentru o oarecare maladie sunt acele tulburări, care se întâlnesc în această maladie mai frecvent decât în populația generală și au cu ea unele mecanisme etiologice și patogenetice comune [10,11,22,32].

Concepția de comorbiditate inițial a apărut și a fost preponderent utilizată în psihiatrie, fiind aplicată în special pentru stările psihiatrice coexistente, de ex, tulburări afective și de personalitate, stări de abuz și fobii, etc. [22,32,33]. În ultimii ani acest concept a ieșit pe deplin din cadrul psihiatric, a început să fie utilizat pe larg în multe domenii ale medicinei și a obținut o importanță practică și social-economică majoră. Un exemplu flagrant este relația comorbidă dintre așa afecțiuni, ca HTA, obezitate și diabetul zaharat [30].

Studierea aspectelor clinice ale tulburărilor comorbide (TC) este importantă pentru diagnosticul diferențial, deoarece afecțiunile comorbide se interinfluențează și pot frecvent transforma manifestările clinice una altele.

Gradul de influență a TC asupra stării pacientului poate fi diferit. Uneori, pacientul poate nici să nu-și dea seama despre existența maladiei comorbide, să nu-i provoace nici un disconfort și să fie depistată întâmplător în timpul examinării bolnavului. Pe de altă parte, atunci când TC sunt asociate cu diverse manifestări clinice, ele pot influența în mare măsură starea generală a pacientului, diminuând considerabil calitatea vieții lui. Sunt relatări în literatură, care atestă faptul, că anume TC constituie frecvent un factor primordial, care înrăutățește evoluția maladiei de bază sau cauzează cronicizarea ei. Exemplu poate servi depresia, care influențează negativ tabloul clinic al oricărei maladii somatice sau neurologice și constituie un important factor de cronicizare a sindroamelor algice [6,7,15,29]. În același timp, influența TC asupra calității vieții pacientului în diferite maladii, în general, și în migrenă, în particular, este insuficient reflectată în literatura de specialitate.

Scopul prezentului studiu a fost evidențierea diverselor tulburări comorbide migrenei, și anume migrenei cronice și celei episodice, cât și evaluarea incapacității pacienților cu migrenă.

Materiale și metode

Studiul a inclus 2 loturi de pacienți: 1 lot – 93 pacienți cu migrenă cronică (MC), frecvența acceselor de migrenă fiind $\geq 15/30$ zile pe lună, lotul 2 – 441 pacienți cu migrenă

episodică (ME), frecvența acceselor de migrenă la ei fiind de 1-14/30 zile pe lună. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția II, 2004 [1].

Prin intermediul unui chestionar complex structurat au fost cercetate următoarele comorbidități în migrenă: comorbiditatea algică, psiho-afectivă: elucidarea prezenței anxietății generalizate, atacurilor de panică, depresiei, tulburărilor de somn. Au fost, de asemenea, estimate incapacitatea de muncă și impactul durerilor de cap asupra vieții cotidiene a pacienților cu migrenă cronică și episodică prin intermediul testului HIT-6.

Rezultate

Comorbiditatea algică. A fost analizată comorbiditatea algică la pacienții cu migrenă, analizând prezența durerilor localizate în diverse regiuni ale corpului: dureri faciale, cervicale, lombare, articulare, viscerale, musculare, toracice, abdominale (tabela 1).

Tabela 1. Comorbiditatea algică la pacienții cu diverse forme de migrenă.

Comorbiditatea algică Indici analizați	Migrena cronică N=93	Migrena episodică N=441	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01
1. Dureri faciale	1 (1,1%)	6 (1,4%)	
2. Dureri cervicale	27 (29,0%)	110 (24,9%)	
3. Dureri viscerale	12 (12,9%)	45 (10,2%)	
4. Dureri articulare	25 (26,9%)	97 (22,0%)	
5. Dureri musculare	12 (12,9%)	43 (9,8%)	
6. Dureri toracice	11 (11,8%)	24 (5,4%)	P<0.05
7. Dureri abdominale	18 (19,4%)	50 (11,3%)	P<0.05
8. Dureri în membrele superioare	12 (12,9%)	27 (6,1%)	P<0.05
9. Dureri în membrele inferioare	28 (30,1%)	70 (15,9%)	P<0.01
10. Fibromialgie	4 (4,3%)	13 (2,9%)	
11. Dureri ale coloanei vertebrale	44 (47,3%)	183 (41,5%)	
12. Dureri lombare	35 (37,6%)	150 (34,0%)	
13. Alte dureri	2 (2,2%)	5 (1,1%)	

După cum reiese din tabel, cel mai frecvent migrena se asociază cu alte dureri localizate în coloana vertebrală (47,3% vs. 41,5%), regiunea lombară (37,6% vs. 34,0%), cervicală (29,0% vs. 24,9%), cât și cu dureri în membrele inferioare (30,1% vs. 15,9%) și articulare (26,9% vs. 22,0%). Grupele de pacienți cu MC și ME s-au deosebit statistic semnificativ între ele conform frecvenței manifestării sindromului algic comorbid localizat la nivelul toracelui, abdomenului și membrelor.

Comorbiditatea psiho-afectivă. A fost analizată prezența anxietății și depresiei la pacienții cu migrenă din loturile cercetate.

Anxietatea generalizată. Anxietatea generalizată era prezentă la majoritatea pacienților cu MC și ME: 91 pacienți cu MC (97,8%) vs. 434 pacienți cu ME (98,4%), $p>0.05$. Anxietatea generalizată se manifesta frecvent la 30 (32,3%) pacienți cu MC și la 116 (26,3%) pacienți cu ME, $p>0.05$, iar foarte frecvent, practic permanent – la un număr statistic semnificativ mai mare de pacienți cu MC: 7 (7,5%) vs. 16 (3,6%), $p<0.01$. Deci, cronicizarea migrenei este în relație directă cu intensificarea nivelului de anxietate.

Reflectarea diverselor simptome ale anxietății generalizate la pacienții cu MC și ME asociată cu o comorbiditate anxioasă importantă, adică la acei la care anxietatea generalizată era prezentă frecvent sau practic permanent, este prezentată în tabela 2:

Tabela 2. Simptomele anxietății generalizate la pacienții cu diverse forme de migrenă asociată cu comorbiditate anxioasă importantă.

Anxietate generalizată Indici analizați	Migrena cronică asociată cu comorbiditate anxioasă importantă N=37	Migrena episodică asociată cu comorbiditate anxioasă importantă N=132	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01
1. Neliniște sau sentiment de stat „ca pe ghimpi”	34 (91,9%)	98 (74,2%)	P<0.01
2. Fatigabilitate rapidă	25 (67,6%)	72 (54,5%)	
3. Dificultate de concentrare sau senzație de vid mental	13 (35,1%)	49 (37,1%)	
4. Iritabilitate	28 (75,7%)	81 (61,4%)	
5. Încordare musculară	8 (21,6%)	22 (16,7%)	
6. Dificultăți de adormire, somn neliniștit	9 (24,3%)	33 (25,0%)	
7. Greață, disconfort abdominal	7 (18,9%)	17 (12,9%)	

Grupurile analizate s-au deosebit statistic semnificativ conform prezenței simptomului de neliniște sau sentimentului de stat „ca pe ghimpi”: 91,9% pacienți cu MC vs. 74,2% pacienți cu ME, $p<0.01$. Cele mai frecvente simptome caracteristice pentru anxietatea generalizată la pacienții cu migrenă erau: iritabilitatea (75,7% vs. 61,4%), fatigabilitatea rapidă (67,6% vs. 54,5%), dificultatea de concentrare sau senzația de vid mental (35,1% vs. 37,1%).

Atacurile de panică. A fost evidențiată, de asemenea, și prezența atacurilor de panică la pacienții loturilor studiate (tabela 3).

Tabela 3. Atacurile de panică la pacienții cu diverse forme de migrenă.

Atacurile de panică și simptomele ei Indici analizați	Migrena cronică asociată cu atacuri de panică N=40	Migrena episodică asociată cu atacuri de panică N=109	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01 P<0.001
Prezența atacurilor de panică	40 (44,4%)	109 (24,9%)	P<0.001
1. Bătăi puternice de inimă	33 (82,5%)	98 (89,9%)	
2. Tremor, frison	10 (25,0%)	29 (26,6%)	
3. Sufocare, senzație de lipsă de aer	25 (62,5%)	63 (57,8%)	
4. Senzație de „nod în gât”, de strangulare	21 (52,5%)	59 (54,1%)	
5. Transpirație excesivă	15 (37,5%)	24 (22,0%)	P<0.05
6. Dureri și disconfort în regiunea inimii	16 (40,0%)	42 (38,5%)	
7. Greață, disconfort abdominal	17 (42,5%)	30 (27,5%)	P<0.05
8. Amețeli, leșin (pierderea conștienței)	14 (35,0%)	37 (33,9%)	
9. Sentiment de irealitate	4 (10,0%)	4 (3,7%)	P<0.05
10. Frică de moarte	7 (17,5%)	21 (19,3%)	
11. Frică de a înnebuni sau de a-și pierde controlul	2 (5,0%)	10 (9,2%)	
12. Amorțeli, furnicături	13 (32,5%)	37 (33,9%)	
13. Valuri de frig, de căldură	15 (37,5%)	32 (29,4%)	
14. Deschide frecvent geamul pentru aer proaspăt	9 (22,5%)	31 (28,4%)	
15. Când nu ajunge aer, iese afară	4 (10,0%)	11 (10,1%)	
16. Cârcei (spasme) la picioare	9 (22,5%)	25 (22,9%)	
17. Cârcei (spasme) la mâini	4 (10,0%)	12 (11,0%)	
18. Amorțeli ale unei jumătăți de corp	5 (12,5%)	4 (3,7%)	P<0.05
19. Slăbiciune într-o mână sau picior	3 (7,5%)	6 (5,5%)	

Atacurile de panică s-au manifestat la un număr statistic semnificativ mai mare de pacienți cu MC în comparație cu cei cu ME: 44,4% vs. 24,9%, $p < 0.001$.

Frecvența manifestării diveselor simptome caracteristice atacului de panică la pacienții cu MC și ME este reflectată în tabela 3.

După cum reiese clar din tabelă, grupele s-au deosebit statistic semnificativ conform următoarelor simptome caracteristice atacului de panică: transpirație excesivă, greață/disconfort abdominal, senzație de irealitate, amorțeli ale unei jumătăți de corp; toate aceste simptome fiind mult mai pronunțate la pacienții cu MC ($p < 0.05$).

Depresia. Prezența senzației de tristețe/dispoziție proastă în cursul ultimului an a fost depistată la majoritatea pacienților cu migrenă: 91,4% pacienți cu MC vs. 84,4% cu ME. Dar, de obicei, nu era vorba despre o depresie de durată; ea prelungindu-se câteva zile: 43 (50,6%) pacienți cu MC vs. 141 (37,9%) pacienți cu ME, $p < 0.05$. Depresia cu o durată de mai mare de 2 săptămâni s-a remarcat la 5 pacienți (5,9%) cu MC vs 22 pacienți (5,9%) cu ME.

Frecvența manifestării diverselor simptome caracteristice depresiei la pacienții cu MC și ME este prezentată în tabela 4.

Tabela 4. **Prezența simptomelor depresiei (cu durata ≥ 2 săptămâni) la pacienții cu diverse forme de migrenă.**

Simptomele depresiei Indici analizați	Migrena cronică asociată cu comorbiditate depresivă importantă N=5	Migrena episodică asociată cu comorbiditate depresivă importantă N=22	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01 P<0.001
Prezența depresiei (cu durata ≥ 2 săptămâni) în cursul ultimului an	5 (5,9%)	22 (5,9%)	
1. Dispoziție rea în cea mai mare parte a zilei	4 (80,0%)	22 (100%)	
2. Nu mă interesează și nu mă bucură practic nimic	4 (80,0%)	16 (72,7%)	
3. Creștere ponderală cu mai $>5\%$ din cea inițială în decurs de o lună	2 (40,0%)	2 (9,1%)	P<0.05
4. Scăderea poftei de mâncare	1 (20,0%)	15 (68,2%)	P<0.05
5. Creșterea poftei de mâncare	1 (20,0%)	2 (9,1%)	
6. Dorm mai mult ca de obicei	2 (40,0%)	1 (4,5%)	P<0.05
7. Dorm mai puțin ca de obicei	1 (20,0%)	11 (50,0%)	P<0.05
8. Lipsă de energie și oboseală practic în fiecare zi	4 (80,0%)	12 (54,5%)	P<0.05
9. Senzație de vinovăție aproape în fiecare zi	3 (60,0%)	7 (31,8%)	P<0.05
10. Scăderea capacității de gândire	2 (40,0%)	6 (27,3%)	P<0.05
11. Gânduri de moarte	2 (40,0%)	4 (18,2%)	
12. Planuri (idei) de sinucidere	0 (0%)	3 (13,6%)	P<0.05

Grupele de pacienți analizați s-au deosebit statistic semnificativ ($p < 0.05$) conform prezenței mai importante la pacienții cu MC în raport cu cei cu ME a următoarelor simptome caracteristice depresiei: creștere ponderală cu mai $>5\%$ din cea inițială în decurs de o lună, scăderea poftei de mâncare, somn excesiv, somn insuficient, lipsă de energie și oboseală practic în fiecare zi, senzație de vinovăție aproape în fiecare zi, scăderea capacității de gândire, planuri (idei) de sinucidere.

Tulburările de somn la pacienții cu migrenă. Analiza diverselor tulburări de somn, care sunt prezente la pacienții cu migrenă, este prezentată în tabela 5.

Tabela 5. Prezența tulburărilor de somn și veghe la pacienții cu diverse forme de migrenă.

Prezența simptomelor tulburărilor de somn și veghe	Migrena cronică N=93	Migrena episodică N=441	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01
1. Nu sunt prezente	36 (38,7%)	194 (44,0%)	
2. Sunt prezente	57 (61,3%)	247 (56,0%)	
3. Prezente rar	31 (33,3%)	142 (32,2%)	
4. Prezente frecvent	23 (24,7%)	95 (21,5%)	
5. Prezente foarte frecvent, practic permanent	3 (3,2%)	10 (2,3%)	

Așadar, după cum se vede din tabel, tulburările de somn și veghe sunt prezente la mai bine de jumătate dintre pacienții ambelor grupe analizate: la 61,3% pacienți cu MC vs. 56,0% pacienți cu ME.

Analiza prezenței și frecvenței înregistrării anumitor simptome ale tulburărilor de somn și veghe este reflectată în tabela 6.

Tabela 6. Simptomele tulburărilor de somn și veghe la pacienții cu diverse forme de migrenă

Simptomele tulburărilor de somn și veghe Indici analizați	Migrena cronică asociată cu tulburări de somn și veghe importante N=26	Migrena episodică asociată cu tulburări de somn și veghe importante N=105	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01
Prezența tulburărilor de somn și veghe importante (care se manifestă frecvent sau practic permanent)	26 (30,0%)	105 (23,8%)	
1. Adormire dificilă	20 (76,9%)	70 (66,7%)	
2. Somn superficial	6 (23,1%)	35 (33,3%)	
3. Treziri frecvente în cursul nopții	14 (53,8%)	51 (48,6%)	
4. Vise frecvente	4 (15,4%)	13 (12,4%)	
5. Vise neplăcute	8 (30,8%)	13 (12,4%)	P<0.05
6. Coșmaruri	4 (15,4%)	8 (7,6%)	P<0.05
7. Trezire dificilă dimineața	5 (19,2%)	16 (15,2%)	
8. Trezire precoce dimineața	10 (38,5%)	28 (26,7%)	

Printre simptomele diverselor tulburări de somn cel mai frecvent s-a înregistrat adormirea dificilă: la 76,9% pacienți cu MC vs. 66,7% pacienți cu ME. De asemenea, s-au remarcat într-un număr mai mare de cazuri prezența trezirilor frecvente în cursul nopții (53,8% vs. 48,6%), trezirilor precoce dimineața (38,5% vs. 26,7%), viselor neplăcute (30,8% vs. 12,4%, p<0.05) și coșmarurilor (15,4% vs. 7,6%, p<0.05).

În tabela de mai jos (tabela 7) sunt reflectate diversele fenomene întâlnite în timpul somnului la pacienții cu 2 forme de migrenă: episodică și cronică. Sforăitul a fost un fenomen foarte frecvent întâlnit la pacienții ambelor grupe (58,3% vs. 59,6%), fapt relatat și în publicațiile de specialitate [21,26,28]. Prezența somnolenței diurne (frecvente și practic permanente) a

deosebit statistic semnificativ grupele între ele (77,4% vs. 65,5%), ea fiind mai pronunțată la pacienții cu MC.

Tabela 7. Fenomene întâlnite în timpul somnului la pacienții cu diverse forme de migrenă.

Fenomene întâlnite în timpul somnului Indici analizați	Migrena cronică asociată cu tulburări de somn și veghe importante N=72	Migrena episodică asociată cu tulburări de somn și veghe importante N=312	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01
Prezența tulburărilor de somn și veghe importante (care se manifestă frecvent sau practic permanent)	26 (30,0%)	105 (23,8%)	
1. Sforăit	42 (58,3%)	186 (59,6%)	
2. Oprirea respirației în timpul somnului	4 (5,6%)	12 (3,8%)	
3. Vorbire, strigăt în timpul somnului	11 (15,3%)	37 (11,9%)	
4. Somnolență diurnă prezentă	72 (77,4%)	289 (65,5%)	P<0.05
5. Somnolență diurnă rară	40 (43,0%)	194 (44,0%)	
6. Somnolență diurnă frecventă	27 (29,0%)	85 (19,3%)	P<0.05
7. Somnolență diurnă foarte frecventă	3 (3,2%)	10 (2,3%)	
8. Somnolență diurnă practic permanentă	2 (2,2%)	0 (0%)	P<0.05
9. Utilizarea medicamentelor somnifere	6 (6,5%)	35 (7,9%)	

Estimarea incapacității de muncă și impactului durerilor de cap asupra vieții cotidiene a pacientului cu migrenă. Pentru estimarea incapacității de muncă a pacientului cu migrenă a fost utilizat testul MIDAS și HIT-6 (tabela 8).

Tabela 8. Estimarea incapacității de muncă și impactului durerilor de cap asupra vieții cotidiene a pacientului cu migrenă.

Incapacitatea de muncă Indici analizați	Migrena cronică N=93	Migrena episodică N=441	Diferența statistică, P<0.05 P<0.01 P<0.001
1. Numărul zilelor lipsite de la serviciu/liceu din cauza cefaleei în ultimele 3 luni	0,4±0,2	0,5±0,1	
2. Numărul zilelor cu productivitate redusă cu 50% la serviciu/liceu din cauza cefaleei în ultimele 3 luni	12,5±1,9	5,5±0,4	P<0.001
3. Numărul zilelor în care n-a fost posibilă efectuarea lucrului de menaj din cauza cefaleei în ultimele 3 luni	9,8±1,6	4,9±0,3	P<0.01
4. Numărul zilelor cu productivitate redusă pentru lucrul de menaj cu 50% și mai mult din cauza cefaleei în ultimele 3 luni	16,6±1,7	8,1±0,4	P<0.001
5. Numărul zilelor lipsite de la activitățile sociale, de familie sau de odihnă activă din cauza cefaleei în ultimele 3 luni	0,6±0,2	0,4±0,1	
6. Scor MIDAS	40,1±4,7	19,5±1,0	P<0.001
7. Scor HIT-6 (impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului)	58,5±0,7	34,4±0,4	P<0.001

După cum se vede din tabela 8, pacienții cu MC manifestă un grad statistic semnificativ mai înalt de incapacitate în comparație cu pacienții cu ME, care se referă la numărul zilelor cu productivitate redusă cu 50% la serviciu/liceu din cauza cefaleei în ultimele 3 luni ($12,5 \pm 1,9$ vs. $5,5 \pm 0,4$, $p < 0.001$), la numărul zilelor în care n-a fost posibilă efectuarea lucrului de menaj din cauza cefaleei în ultimele 3 luni ($9,8 \pm 1,6$ vs. $4,9 \pm 0,3$, $p < 0.01$) și la numărul zilelor cu productivitate redusă pentru lucrul de menaj cu 50% și mai mult din cauza cefaleei în ultimele 3 luni ($16,6 \pm 1,7$ vs. $8,1 \pm 0,4$, $p < 0.001$). Scorul MIDAS este statistic semnificativ mai înalt la pacienții cu MC în raport cu pacienții cu ME ($40,1 \pm 4,7$ vs. $19,5 \pm 1,0$, $p < 0.001$), ceea ce pune în evidență un grad semnificativ de dizabilitate la pacienții cu forma cronică a migrenei (de 2 ori mai înalt) în raport cu forma ei episodică.

De asemenea, și scorul HIT-6, care apreciază impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului cu ajutorul chestionarului HIT-6, utilizat pe larg în majoritatea centrelor de cefalee din țările occidentale [14,18], a fost statistic semnificativ mai înalt la pacienții cu MC în raport cu cei cu ME.

Discuții

Cercetarea noastră a confirmat opinia cercetătorilor din domeniul cefaleelor expusă în diverse studii referitoare la maladiile comorbide migrenei [7,10,11,12,16,18,22,28,32], că anxietatea și depresia reprezintă comorbiditatea cea mai importantă în migrenă.

În clinicile de cefalee, majoritatea pacienților cu cefalei frecvente și cronice au tulburări psiho-afective comorbide, așa ca: depresia majoră, anxietatea generalizată, atacuri de panică, fobii [28]. Un studiu populațional din Franța (Lanteri-Minet, 2003) a evidențiat un grad mai înalt al prezenței comorbidității psihiatrice la pacienții cu MC față de cei cu ME, reflectată prin rata mai înaltă a vizitelor la psihiatru: 9,83 vizite/6 luni vs. 6 vizite/6 luni [10,28]. În studiul olandez al lui Weendels et al. (2006) prevalența comorbidității psihiatrice la pacienții cu cefalee frecventă și cronică a fost estimată la 66%, adică de 2 ori mai mare decât la pacienții cu cefalee rară [28]. Breslau N. et al. (2003) au găsit o relație bidirecțională dintre migrenă și depresia majoră, sugerând factori etiologici comuni [7].

Studiul Midlife Development in the United States Survey (MIDUS) a evidențiat că migrena cronică a fost de 3 ori mai frecventă la pacienții cu depresie și anxietate în comparație cu cei care nu au o comorbiditate psihiatrică (OR 3.18; 95% CI 1.86, 5.43) [10]. Este cunoscută existența legăturii strânse dintre durerea cronică și afecțiunile psiho-afective, ca anxietatea și depresia [15]. Femeile comportă un risc mai majorat de afectare de depresie și anxietate în raport cu bărbații, iar aceste afecțiuni comorbide sunt mai prezente la pacienții cu migrenă cronică în comparație cu alte subtipuri de cefalee cronică cotidiană, cum ar fi de ex. cefaleea de tip tensional cronică [10]. În comparație cu migrena episodică, migrena cronică este asociată cu o diminuare mai considerabilă a capacităților de funcționare zilnică și cu un nivel mai înalt de dizabilitate corelată cu migrena [3], factori care pot, la rândul lor, să contribuie la dezvoltarea comorbidității psiho-afective importante la pacienții cu MC. Acest lucru a fost confirmat și în studiul nostru, dizabilitatea pacienților cu migrenă fiind estimată prin intermediul testelor MIDAS și HIT-6.

Într-adevăr, în studiul nostru prezența anxietății generalizate se înregistrează la majoritatea pacienților cu migrenă indiferent de forma ei (cronică sau episodică) – 97,8% pacienți cu MC vs. 98,4% pacienți cu ME. Este de menționat faptul, că la un număr statistic semnificativ mai înalt de pacienți cu MC în raport cu ME simptomele anxietății generalizate erau prezente foarte frecvent, practic permanent – 7 (7,5%) vs. 16 (3,6%), $p < 0.01$. Printre aceste simptome cele mai frecvente erau următoarele: starea de neliniște sau sentimentul de stat "ca pe ghimpi" (91,9% vs. 74,2%, $p < 0.01$), iritabilitatea (75,7% vs. 61,4%), fatigabilitatea rapidă (67,6% vs. 54,5%), dificultăți de concentrare sau senzația de vid mental (35,1% vs. 37,1%), dificultăți de adormire, somn neliniștit (24,3% vs. 25,0%).

Atacurile de panică în perioada interparoxistică în studiul efectuat de Osipova V. (2007) se înregistrau la 2,6% pacienți cu migrenă, iar forma panică a migrenei – la 3,5% dintre

migrenoși [32]. Ultimii pacienți se caracterizau printr-o evoluție mai dificilă a migrenei, prezența tulburărilor vegetative semnificative în perioada interparoxistică, un nivel mai înalt al depresiei și anxietății, cât și o calitate joasă a vieții [32]. În studiul nostru atacurile de panică au fost prezente la un număr statistic semnificativ mai înalt de pacienți cu MC în raport cu ME: 44,4% vs. 24,9% $p < 0.001$. Grupele s-au deosebit statistic semnificativ conform următoarelor simptome caracteristice atacului de panică: transpirație excesivă, greață/disconfort abdominal, senzație de irealitate, amorțeli ale unei jumătăți de corp; toate aceste simptome fiind mult mai pronunțate la pacienții cu MC ($p < 0.05$). Printre simptomele atacului de panică cele mai relevante au fost: palpitațiile cardiace (82,5% vs. 89,9%), sufocarea, dispneea (62,5% vs. 57,8%), senzația de nod în gât (52,5% vs. 54,1%), greața și disconfortul abdominal (42,5% vs. 27,5%), transpirația excesivă (37,5% vs. 22,0%), etc. Grupele de pacienți analizați cu MC și ME s-au deosebit statistic semnificativ ($p < 0.05$) între ele conform următoarelor simptome ale atacului de panică: transpirația excesivă, greața/disconfortul abdominal, sentimentul de irealitate, amorțeli ale unei jumătăți de corp, gradul lor de manifestare fiind mai înalt la cei cu migrenă cronică. Așadar, cronicizarea migrenei este în relație cu manifestarea unor tulburări vegetative suprasedimentare paroxistice mai importante.

Deja există multe evidențe că cefaleea cronică survine concomitent cu alte sindroame algice [20]. De ex., un studiu norvegian a evidențiat că pacienții cu cefalee cronice aveau de 4 ori mai des simptome musculo-scheletale decât acei fără cefalee ($RR=4,6$) [28]. Un studiu american a demonstrat că, subiecții cu cefalee cronice mai în vârstă de 40 ani aveau de 2,4 ori mai frecvent artrită decât subiecții control ($OR=2,41$) [10]. Elevii clasei a 3-a și a 4-a investigați de cercetătorii unui studiu din Finlanda referitor la cefaleele pediatrice aveau dureri musculo-scheletale persistente mai frecvent decât copii fără cefalee ($RR=1,28$) [28]. La pacienții unui centru specializat de cefalee fibromialgia a fost depistată la 36% din pacienți cu migrenă cronică [8,28]. În studiul Wiendels NJ et al. (2006) 6 pacienți cu cefalee frecvente și cronice au raportat fibromialgie vs. nici unul din grupul cefaleelor rare, iar sindroame musculo-scheletale algice se manifestau la 36 % pacienți cu cefalee frecvente și cronice vs. 23% subiecți cu cefalee rare ($p < 0.05$) [28]. La fel și în studiul nostru migrena era frecvent asociată cu alte dureri localizate în coloana vertebrală, regiunea lombară, cervicală, în membrele inferioare și articulare. Grupele de pacienți cu MC și ME s-au deosebit statistic semnificativ între ele conform frecvenței manifestării sindromului algic comorbid localizat la nivelul toracelui, abdomenului și membrelor. Probabil sensitizarea centrală, modificarea procesării durerii la nivel central în consecința cronicizării cefaleelor, ar putea juca un rol în survenirea afecțiunilor algice cronice comorbide [23,26,28].

Relația dintre somnul nocturn și migrenă a fost menționată de nenumărate ori în literatura de specialitate [21,30,32]. Este cunoscut faptul, că atât insuficiența, cât și excesul de somn pot provoca accesul de migrenă, iar somnul la pacienții cu migrenă, în special la copii și adolescenți, constituie un factor facilitator, adesea jugulând de sine stătător criza migrenoasă. Însă, pacienții cu migrenă au frecvent tulburări de somn în perioada interparoxistică, fapt care adesea nu este luat în considerație. Conform diverselor publicații și diferitor autori [21,32], frecvența tulburărilor de somn în populație constituie 10-25%. Un studiu amplu efectuat în Rusia consacrat analizei clinico-fiziologice a somnului nocturn la pacienții cu migrenă și cefalee cluster a permis de a concluziona, că 45% dintre pacienții cu accese nocturne de migrenă prezentau acuze la diverse tulburări de somn în perioada interparoxistică. De asemenea, cu ajutorul polisomnografiei au fost evidențiate tulburări obiective ale structurii somnului nocturn la pacienții cu migrenă: majorarea timpului de adormire, timpul de veghe și numărului mișcărilor în timpul somnului, diminuarea duratei fazei somnului rapid, somnului-delta, creșterea duratei stadiilor superficiale ale somnului și cantității fuselor de somn.

Cercetarea efectuată de V. Osipova (Rusia) a elucidat faptul, că 1/3 din pacienții cu migrenă acuzau diverse tulburări de somn în perioada dintre accese [32]. Cele mai frecvente erau acuzele la dificultăți de adormire, somn necalitativ, treziri precoce și insatisfacție pentru calitatea somnului la trezire matinală, ceea ce a cauzat o tulburare semnificativă a stării generale și

cenesteziei pacienților în perioada interparoxistică. În afară de aceasta, 25% dintre pacienți acuzau atât atacuri de migrenă în perioada de veghe, cât și în cea nocturnă, iar la 15% se manifestau accese de migrenă exclusiv în perioada somnului nocturn și trezirii matinale. În ultima grupă frecvența disomniilor era maximală – 45%. La acești pacienți, tulburările de somn stabile în perioada interparoxistică se asociau cu un grad înalt al depresiei și dezadaptării.

Și în studiul nostru tulburările de somn și veghe au fost prezente la mai bine de jumătate dintre pacienții ambelor grupe analizate: la 61,3% pacienți cu MC vs. 56,0% pacienți cu ME.

Printre simptomele diverselor tulburări de somn la pacienții loturilor cercetate cel mai frecvent s-a înregistrat adormirea dificilă: la 76,9% pacienți cu MC vs. 66,7% pacienți cu ME. De asemenea, la pacienții cu MC s-au remarcat într-un număr mai mare de cazuri prezența trezirilor frecvente în cursul nopții (53,8% vs. 48,6%), trezirilor precoce dimineata (38,5% vs. 26,7%), viselor neplăcute (30,8% vs. 12,4%, $p < 0.05$) și coșmarurilor (15,4% vs. 7,6%, $p < 0.05$).

După părerea V. Osipova (2007), migrena, depresia și tulburările de somn pot fi considerate maladii comorbid legate între ele, iar veriga de legătură este, probabil, depresia [32]. Se presupune la baza acestei relații mecanisme comune serotoninergice, care, după cum se știe, participă în realizarea accesului de migrenă, formarea ciclului somn-veghe și, de asemenea, în dezvoltarea depresiei. Probabil, în aceste cazuri depresia se asociază migrenei și provoacă finalmente tulburări de somn, complicând prin aceasta evoluția migrenei, în particular transformarea migrenei de veghe în migrena somnului (Osipova V. et al., 2007) [32].

Concluzii

1. Anxietatea, depresia și tulburările de somn reprezintă tulburările comorbide cele mai importante la pacienții cu migrenă, fiind mai pronunțate la pacienții cu migrenă cronică.

2. Anxietatea generalizată s-a înregistrat la 97,8% pacienți cu MC vs. 98,4% pacienți cu ME. Atacurile de panică s-au manifestat la un număr statistic semnificativ mai mare de pacienți cu MC în comparație cu cei cu ME: 44,4% vs. 24,9%, $p < 0.001$. Deci, cronicizarea migrenei este în relație cu manifestarea unor tulburări vegetative suprasedimentare paroxistice mai importante.

4. Impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului, apreciat prin intermediul chestionarelor MIDAS și HIT-6, este statistic semnificativ mai înalt la pacienții cu MC în comparație cu cei cu ME.

5. Evidențierea tulburărilor comorbide trebuie să devină o parte componentă a schemei de evaluare clinică a pacientului cu migrenă, iar măsurile de prevenție a maladiilor comorbide, concomitent cu jugularea și profilaxia acceselor de migrenă necesită să fie incluse obligatoriu în abordarea terapeutică complexă a migrenei.

Bibliografie

1. 2 International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. International Headache Society 2003–2005. [WWW document]. URL <http://ihs-classification.org/en/>

2. Bigal ME, Lipton RB. The prognosis of migraine. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:301–8.

3. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, Tepper SJ, Sheftell FD. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache* 2003; 43:336–42.

4. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48:1157–68.

5. Blau J.N., Dexter S.L. Hyperventilation during migraine attacks. *Br Med J* 1980; 1: 1254.

6. Blumer D., Heilborn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain prone disorder. *J Nerv Ment Dis* 1981; 170: 381-406.

7. Breslau N., Davis G.C., Schultz L.R. et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 7: 387-393.

8. Clauw D.J. Fibromialgia: more than just a musculoskeletal disease. *Am Fam Physician* 1995; 52: 843-851.
9. Dodick DW. Examining the essence of migraine—is it the blood vessel or the brain? A debate. *Headache* 2008; 48:661–7.
10. Dodick DW. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia* 2009; 29 (Suppl. 3):7–14. London. ISSN 0333-1024.
11. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TP. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000; 40:818–23.
12. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62:788–90.
13. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008; 337:a636.
14. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343–9.
15. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111:77–83.
16. Merikangas K.R., Stevens D.E., Angst J. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiat Res* 1988; 22: 119-122.
17. Ion Moldovanu, Stela Odobescu, Cristina Crăciun. Medication Overuse in Moldova: Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chişinău, the Republic of Moldova*). *Cephalalgia* 2008; 28(11):1229-1233.
18. Moldovanu I, David W. Dodick, S. Odobescu. Cefaleele, durerile faciale și cervicale. Chişinău, 2007.
19. Osipova V. Psychoautonomic approaches to migraine. *Funct Neurol* 1992; 7: 4: 263-273.
20. Osipova V., Kolosova O., Vein A. Migraine associated with panic attacks. *Cephalalgia* 1999; 19: 728-731.
21. Paiva T., Batista A., Martins P., Martins A. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med* 1997; 157: 150: 1701-1705.
22. Pasnau R.O., Bystritsky A. On the comorbidity of anxiety and depression. In: der Boer J.M. (ed.) *Handbook of depression and anxiety: a biological approach*. NY: Marcel Dekker 1994; 45-56.
23. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. The comorbidity of headache with other pain syndromes. *Headache* 2006; 46:1416–23.
24. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106:81–9.
25. Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, Pearlman SH, Hahn SR, Scher AI, Lipton RB. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities—clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache* 2007; 47:585–99.
26. Stewart W.F., Linet M.S., Celentano D.D. Migraine headaches and panic attacks. *Psychosom Med* 1989; 51: 559-569.
27. Shetcher A.L., Lipton R.B., Silberstein S.D. Migraine comorbidity. In: S. Silberstein, R. Lipton, D. Dalessio (eds.). *Wolff's headache*. Oxford University Press 2001; 108-118.
28. Wiendels NJ et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*. 2006;26 (12):1434-1442.
29. Вейн А.М., Осипова В.В., Колосова О.А. и др. Клинико-психологический анализ большой когорты больных мигренью. *Журн неврол и психиат* 2002; 102: 10: 7-12.

30. Осипова В.В. Качество жизни при мигрени: роль коморбидных нарушений. Боль 2005; 1: 45-46.
31. Осипова В.В. Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы: Дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
32. Осипова В.В, Вознесенская Т.Г. Коморбидность мигрени: обзор литературы и подходы к изучению. Журнал Неврологии и Психиатрии Корсакова 2007;107:3:64-73.
33. Ротштейн В.Г. и др. Эпидемиология депрессий. Депрессии и коморбидные расстройства. М: РАМН НЦПЗ 1997; 138-164.

FACTORII DE RISC PENTRU CRONICIZAREA CEFALEEI: ABUZUL MEDICAMENTOS ȘI FOBIA MEDICAMENTOASĂ

Angela Jelihovschi¹, Stela Odobescu², Ion Moldovanu^{1,2}

(Conducător științific – Moldovanu Ion, d.h.ș.m., prof. univ.)

¹Catedra de Neurologie USMF „N. Testemițanu”

²Institutul de Neurologie și Neurochirurgie din RM

Summary

Risk factors for headache chronification: medication overuse and drug phobia

Together with medication overuse drug phobia could play a role in headache chronification. Several factors as age, female gender, obesity, medication overuse, anxiety and depression have been described in the literature as risk factors for headache chronification. The aim of the study was to elucidate the potential risk factors for headache chronification and to analyze the clinical features of medication overuse and phobia in chronic migraine patients. Some clinical features as young age, earlier disease onset, shorter disease duration and higher pain tolerance could help to differentiate chronic migraine patients with drug phobia from chronic migraine with medication overuse.

Keywords: chronic migraine, medication overuse, drug phobia, pain tolerance, risk factors for migraine chronification.

Rezumat

Alături de abuzul medicamentos, fobia medicamentoasă la fel ar putea juca un rol major în cronicizarea cefaleei. Scopul acestui studiu a fost de a elucidă potențialii factori de risc pentru cronicizarea cefaleei, cât și depistarea și analiza particularităților clinice ale abuzului și fobiei medicamentoase la pacienții cu migrenă cronică (MC). Au fost depistați o serie de factori potențiali care ar putea duce la cronicizare printre care: vârsta, sexul feminin, obezitatea, abuzul medicamentos, anxietatea și depresia. La fel au fost evidențiate o serie de particularități care ar putea diferenția pacienții cu MC cu fobie medicamentoasă de cei cu MC cu abuz medicamentos: vârsta mai tânără, debut mai precoce, durata mai mică a maladiei și toleranța înaltă la durere.

Cuvinte- cheie: migrenă cronică, abuz medicamentos, fobie medicamentoasă, toleranța la durere, factori de risc pentru cronicizarea cefaleelor.

Actualitatea temei

Cefaleea este una din cele mai frecvente acuze prezentate medicului de către pacienți. Circa 85% din populația Europei și 90% din cea a SUA suferă periodic de cefalee. În marea majoritate a cazurilor cefaleele sunt primare, adică fără modificări organice și doar în 8-10% cazuri cauza durerilor de cap este o maladie severă a creierului (tumoră, traumatism cranio-cerebral, ictus cerebral, neuroinfecții, etc.) [12].

Studii epidemiologice au documentat prevalența înaltă și impactul social și personal important al cefaleelor. Din cei 30 de mln. de americani care suferă de migrenă, aproximativ 6-8