

10. Jesse Weinberger, MD. Stroke and Migraine. Current Treatment Options in Cardiovascular. Medicine 2008, 10:253–260.

11. Clasificarea internațională a tulburărilor cefalalgice. Ediția a doua. Traducere din engleză. Coordonator științific Moldovanu I, Chișinău, 2004, 270 p. [The international Classification of headache disorders, 2 nd edition Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1-160].

ASOCIEREA DINTRE CEFALEE ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ (ANALIZĂ BIBLIOGRAFICĂ)

Oxana Grosu², Ion Moldovanu^{1,2}, Stela Odobescu², Sergiu Ceachir², Lilia Rotaru²

Catedra Neurologie, USMF “ Nicolae Testemițanu”¹, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie², Centrul de cefalee și tulburări vegetative

Summary

Association between headache and arterial hypertension: theoretical review

Association between headache and essential arterial hypertension is an old issue intensely discussed in the specialized literature. Some of the studies suggest a link between headache and hypertension, while others deny such an association. More recent, hypertension is considered an important factor for migraine transformation and chronification. Correlation between headache and hypertension is important to study, as both pathologies are well known risk factors for stroke, cardiovascular disease, and silent white matter lesion.

Rezumat

Asocierea dintre cefalee și hipertensiunea arterială este un subiect controversat, intens discutat în literatura de specialitate. Unele studii confirmă asocierea dintre cefalee și hipertensiunea arterială, altele nu găsesc nici o asociere. Datele de ultimă oră consideră hipertensiunea ca un important factor de risc pentru transformarea și cronicizarea migrenei. Interacțiunea dintre cefalee și hipertensiune este un subiect important de studiu, deoarece ambele patologii sunt considerate factori de risc pentru accident vascular cerebral, patologii cardiovasculare și leziuni silențioase ale substantei albe cerebrale.

Introducere

Relația dintre cefalee și hipertensiune arterială esențială (HTA) este un subiect larg discutat în literatura de specialitate de aproape un secol. În anul 1913 Janeway a fost primul care a sugerat că cefaleea poate fi un simptom al tensiunii arteriale ridicate. Au urmat multiple studii clinice care au prezentat rezultate contradictorii. Unele studii au confirmat asocierea dintre cefalee și hipertensiunea arterială [4,10,15,17,18,25,27,34,37,43,44,46,47,50,54-56,63,66,71], altele au negat această asociere [1,5,7,14,16,19-21,23,24,26,31-33,35,36,42,45,52,53,59,60,62,64,67-70]. Astfel Gardner (1940), Atkins (1955), Walker (1959) și Ziegler (1977) arată că cefaleea este mai frecventă la pacienții hipertensivi decât în populația generală și severitatea cefaleei corelează cu cifrele tensionale, iar preparatele antihipertensive diminuează frecvența acceselor de cefalee (Hansson, 2000).

Începând cu anul 1990, după introducerea criteriilor modificate pentru cefalee (migrenă și/sau cefalee tip tensional) a Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (IHS, 1988) au fost efectuate studii epidemiologice și populaționale (Buring, 1995; Rasmussen, 1992) ce nu au demonstrat asocierea dintre cefalee și HTA. A fost stabilit un consens al liderilor de opinie ce și-a găsit locul în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice unde se stipulează că HTA ușoară și moderată nu cauzează cefalee, iar dacă hipertensiunea severă și malignă este sursă de cefalee rămâne un subiect controversat.

Au urmat studii largi populaționale care nu au demonstrat asocierea dintre cefalee și hipertensiune arterială sau chiar o relație inversă. Studiul HUNT (the Nord- Trondelag Health Study HUNT) ce a cuprins 22.685 adulți din Norvegia a demonstrat că tensiunea arterială sistolică și diastolică crescută pot fi asociate cu diminuarea riscului de cefalee migrenoasă și non- migrenoasă peste 11 ani. Mecanismul patofiziologic specific stipulat de către autori a fost hipoalgezia asociată hipertensiunii arteriale care ar putea chiar proteja persoanele hipertensive de durere în general și cefalee în special (Hagen, 2002).

Studii subsecvente au confirmat lipsa unei asocieri semnificative dintre cefalee și HTA specificând că cercetările precedente au fost strict clinice, pe grupe mici de subiecți, nu au aplicat criterii stricte pentru diagnosticul cefaleelor primare, nu a fost ajustare după sex, vîrstă și nivelul de anxietate la stabilirea diagnosticului de HTA, au fost aplicate diferite metode de măsurare a tensiunii arteriale, în special în oficiul medicului ceea ce crește riscul de incidență a hipertensiunii de halat alb, și nu au fost efectuate analize separate pentru tensiune arterială sistolică și diastolică. Astfel cefaleea și hipertensiunea arterială sunt două patologii frecvent întîlnite în populație de aceea se pot întîlni concomitent la același pacient, sau HTA poate fi un epifenomen al durerii, sau cefaleea poate fi reacție adversă la medicamentele antihipertensive (Fuchs, 2003; Wiehe, 2002; Tzourio, 2003, Gudmundsson, 2006).

Corelația dintre cefalee și hipertensiune arterială rămîne controversată și incită la discuții, iar pacienții ce îmbină ambele patologii sunt o provocare pentru orice clinician, în special pentru specialiștii în durere, în practica cărora se întîlnesc cel mai frecvent.

Scopul

Analiza detaliată a datelor de literatura în vederea elucidării aspectelor epidemiologice, diagnostice, clinice, terapeutice, experimentale ale asocierii dintre cefalee și hipertensiune arterială.

Material și metodă

A fost efectuată o căutare detaliată în baza de date medicale PubMed, Medline, Hinari a articolelor științifice după cuvintele cheie: cefalee, migrenă, hipertensiune arterială, asocierea cefalee vs hipertensiune, cefalee vs tratament antihipertensiv, comorbiditățile migrenei. Publicațiile obținute au fost selectate după criterii stricte: limba engleză, studii randomizate, dublu oarbe, au fost aplicate criteriile IHS (1988, 2004). Articolele care au întrunit criteriile de selectare au fost analizate și efectuată o sinteză a datelor de literatură asupra problemei în cauză. Au decăzut articolele care nu se bazau pe criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (1988, 2004) sau pe principiile medicinei bazate pe dovezi. Concluziile au fost făcute doar pe materialele ce au întrunit criteriile, celelalte studii au fost consultate și luate în calcul.

Rezultate

Au fost găsite 1070 citații în limba engleză ce se refereau la studii efectuate asupra asocierii dintre cefalee și HTA, au fost excluse din analiză studiile ce s-au efectuat fără aplicarea criteriilor stricte pentru cefalee elaborate de IHS(1988, 2004).

Datele de literatură prezintă rezultate contradictorii care teoretic pot fi grupate în cîteva aspecte importante ale corelației dintre cefalee și hipertensiune arterială cum ar fi:

1. **Asociere condiționată de posibile mecanisme comune** - este prezentă o asociere dintre cefalee și HTA - ambele patologii au aceleași mecanisme patofiziologice, iar medicamentele antihipertensive sunt utile în profilaxia migrenei.

2. **Prin coincidență** - cefaleea și HTA sunt două patologii frecvente care se pot întîlni ocazional la un pacient.

3. **Comorbidități** – este o altă perspectivă a asocierii menționate mai sus, unde problema poate fi abordată prin conceptul de comorbiditate: interacțiunea factorilor de risc cu o patologie fundamentală (patologii cardiovasculare și cerebrovasculare).

I. Asociere condiționată de posibile mecanisme comune

Un secol în urmă Janeway a suspectat asocierea dintre cefalee și hipertensiunea arterială. A descris câteva cazuri clinice a pacienților cu cifre ridicate de tensiune arterială ce prezentau cefalee, descriind trăsăturile clinice ale acestei cefalei: non-migrenoasă, bitemporală, prezentă înainte de trezire și care cedează pe parcursul dimineții. Bulpitt și aut. (1976) a observat că 31 % din pacienți cu hipertensiune severă netratată prezintă acuze la cefalee în comparație cu 15% dintre pacienții cu HTA tratată adecvat sau grupul de control fără HTA. Gardner și aut.(1940) arată că HTA este de 5 ori mai frecventă în subiecții migrenoși față de subiecții fără migrenă. Rezultate asemănătoare a prezentat Walker (1959). Ziegler a efectuat un studiu pe 1600 persoane ce a arătat că femeile de vârstă 25-29 ani și 50-64 ani cu cefalee severă au de 2.5 ori mai des HTA decât cele cu cefalee ușoară sau moderată.

Hipertensiunea arterială este considerată o patologie asimptomatică pînă la debutul afectării organelor țintă. Această părere este contrazisă de câteva studii largi efectuate la persoane în vârstă cît și tineri hipertensivi. Syst- Eur Trial (Systolic Hypertension in Europe) arătat un complex de acuze prezente la pacienții hipertensivi în special la cei în vârstă, printre care cefalee, palpitații, tulburări vizuale (Bulpitt, 1999), date asemănătoare au fost descrise în trialul TONE (Trial of Nonpharmacologic intervention in the Eldery) care mai arată că tratamentul adecvat duce la scăderea intensității acuzelor și ameliorarea calității vieții (Anderson, 1997).

În conformitate cu Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice, ediția II, revizuită(2004) cefaleea ca simptom poate fi atribuită hipertensiunii arteriale acute sau cronice severe, encefalopatiei hipertensive, hipertensiunii arteriale maligne, crizei de feocromocitom, preeclampsiei și eclampsiei și codificată după cum urmează:

- **10.3.1 "Cefaleea atribuită feocromocitomului"**
- **10.3.2. „Cefaleea atribuită crizei hipertensive fără encefalopatie hipertensivă”**
- **10.3.3 „Cefaleea atribuită encefalopatiei hipertensive”.**
- **10.3.4 „Cefalee atribuită preeclampsiei”; 10.3.5 „ Cefalee atribuită eclampsiei”**
- **10.3.6 „Cefaleea atribuită unui răspuns presor acut la un factor exogen „**

Este bine cunoscut faptul că mecanismele patofiziologice ale migrenei pe lîngă factorii de excitabilitate neuronală mai implică factori vasculari (vasoconstricția și activarea plachetară). Aceste aspecte vasculare au indus ideea unei posibile asocieri dintre migrenă și factorii de risc cardiovasculari, în special HTA. Se specifică posibilitatea unor mecanisme patofiziologice comune cu ar fi: disfuncția endotelială, modificarea grosimii pereților vasculari, diminuarea elasticității vasculare, activare trombocitară, creșterea influenței sistemului simpatic ce sunt implicate în ambele patologii și ar putea explica bazele biologice ale asocierii cefaleei cu hipertensiunea arterială. Un alt posibil mecanism implicat în ambele patologii este sistemul renină - angiotensină bine cunoscut în reglarea homeostazei fluidelor și electroliților cît și a TA sistemice, dar mai are și alte mecanisme periferice: crește excreția adrenalinei medulare, provoacă vasoconstricție și crește influența simpatică. De asemenea angiotensina 2 are efecte centrale și neuroendocrine și influențează canalele de Ca și k ale neuronilor (Allen, 1998), crește cantitatea de metaboliți ai dopaminei în modelele animale (Mendelson, 1993), reglează metabolismul pineal (Baltatu, 2002) cît și stimulează producția de NO prin inducerea NF-kb factor nuclear (Reuter, 2002; Lorenzo, 2002). Toate aceste mecanisme pot fi importante în patogeneza migrenei și ar putea fi substratul biologic al asocierii dintre migrenă și HTA. Este interesant că mutația DD de pe gena ce codează angiotenzina asociată cu o creștere a activității enzimatică este mai frecvent întâlnită la migrenoși (Paterna, 2000). Atît migrena cît și HTA sunt

patologii în care se determină disfuncția endotelială, iar polimorfismul AA a genei 231 ce codează receptorii pentru endotelină tip A predisune la migrenă (Tzourio, 2001)

Un alt mecanism implicat în asocierea migrenei/HTA pot fi variațiile biochimice la nivelul neuropeptidelor și neurotransmițătorilor. Pacienții migrenoși demonstrează nivele plasmatică ridicate de peptidă asociată cu gena ce codifică calcitonina (CGRP) (Juhasc, 2003), nivele scăzute de serotonină în trombocite (Franco-Cereceda, 2003; Juhasz, 2003) legat posibil cu activarea trombocitelor și eliberarea masivă de serotonină. Așa cum CGRP și serotonina au efecte vasculare opuse (primul are efect vasodilatator, al doilea vasoconstrictor) atunci aceste modificări biochimice pot explica complexitatea corelației dintre migrenă și tensiune arterială.

Un alt aspect comun este migrena ca factor de risc cardiovascular la fel și hipertensiunea arterială. Unele studii relatează că migrena, în special migrena cu aură, este un factor de risc pentru accidentul vascular și alte patologii cardiovasculare (Etminan, 2005; Maticiu, 2011). Asocierea dintre migrenă și AVC este mai frecventă la femeile tinere, fumătoare ce administrează contraceptive orale (Kurth, 2005), deși, pentru persoanele de vârstă medie această asociere rămâne controversată. Mecanismul patofiziologic prin care migrena poate induce AVC rămâne neclar (Buring, 1995). Kriut și aut. (2004) a demonstrat o combinație dintre hipoperfuzia și embolismul cauzat de atacurile de migrenă ce pot induce ischemia în teritoriul vascular posterior. Totuși, în timpul crizei migrenoase modificările vasculare nu se limitează doar la circulația cerebrală. Inversen și autorii (1990) a demonstrat implicarea vasoconstricției periferice în timpul crizelor de migrenă. Pacienții migrenoși demonstrează diametri crescuți și/sau scăderea elasticității vaselor cerebrale și periferice chiar și în perioada interictală. Aceste observații sugerează importanța proprietăților peretelui vascular în legătura dintre migrenă și AVC. Recent au fost introduși câțiva indici care arată rigiditatea peretelui vascular printre care și indicele de creștere a rigidității. Acest indice este strâns legat de ateroscleroză și dezvoltarea ulterioară AVC. Nagai et al. (2007) demonstrează că subiecții migrenoși au un indice crescut de rigiditate a pereților vasculari spre deosebire de populația generală. Aceste observații sugerează că migrena ar putea fi un indice de rigiditate arterială la subiecții în vârstă asemenea hipertensiunii arteriale. Un component comun ar fi serotonina. Serotonina (5 HT) este un mediator cheie în patogenia migrenei (Ferrari, 1998). Este cunoscut că stimularea 5-HT₁ receptor duce la vasoconstricție cerebrală, inhibiția neuronilor periferici cât și inhibiția transmiterii prin neuronii de ordin secundar ai complexului trigeminal și aceasta ameliorează criza migrenoasă și simptomele asociate (Goadsby, 2002). Majoritatea studiilor au demonstrat conținutul sistemic de 5HT din trombocitele pacienților cu migrenă este mai scăzut decât la subiecții sănătoși (Evers, 1999). A fost demonstrat conținutul plasmatic scăzut de norepinefrină la migrenoși (Peroutka, 2004). Rigiditatea arterială mai poate fi determinată și de structura peretelui vascular, de Hoon și al. (2003) a depistat creșterea grosimii intima-media în artera brahială la pacienții migrenoși de vârstă medie. Nivelul crescut de elastază în plasmă a fost de asemenea determinat la pacienții cu migrenă (Tzourio, 2003). Modificările dintre matrixul extracelular al peretelui vascular poate explica legătura dintre migrenă și indicele de rigiditate crescut. La subiecții tineri mecanismele patofiziologice de asociere dintre migrenă și AVC sunt: debitul regional cerebral scăzut, inflamația neurogenă, activarea plachetară. Levinton (1974) a efectuat un studiu al patologiilor cardiovasculare și migrenei într-un grup de 470 pacienți. Au demonstrat că HTA, IMA și moarte subită este mai frecventă la părinții migrenoșilor ce suferă de migrenă însuși aceste tendințe cresc dacă sunt studiați separat părinții după 70 ani.

Mitsias (2006) arată că cefaleea în debutul unui AVC este mai frecventă la pacienții care nu au istoric de HTA, iar cei cu HTA mai des dezvoltă focare lacunare, aceasta ar putea fi explicat de faptul că la hipertensivi vasele cerebrale sunt modificate (scăzută elasticitatea prin creșterea grosimii intimei, dereglarea lamei elastice interne, cât și a producției scăzute de NO rezultat de disfuncția endotelială, ce are rolul de a menține vasele în stare relaxată). La normotensivi cefaleea în debutul AVC apare mai des din motivul păstrării integrității vasculare

cît și activarea rapidă a fibrelor nervoase perivasculare nociceptive ce provoacă cefalee. Unele studii arată că migrenoșii mai frecvent dezvoltă cefalee în debutul AVC (Vestergaard, 1993; Kumral, Lausanne Stroke Registry, 1995; Ferro, 1995)

Un alt argument în favoarea asocierii dintre cefalee și hipertensiune este scăderea frecvenței acceselor de cefalee în urma administrării tratamentului antihipertensiv (Hansson, 2000) și utilizarea medicamentelor antihipertensive în profilaxia migrenei. Recent Law și autorii (2005) a efectuat o meta-analiză a 94 de trialuri randomizate, placebo controlate ce includeau 4 grupe diferite de preparate antihipertensive și au arătat că preparatele ce scad presiunea arterială previn cefaleea cu 30%. Sunt date cunoscute că preparatele beta – blocante sunt eficiente în profilaxia migrenei. Recent au fost efectuate studii duble oarbe, randomizate testând eficiența medicamentelor ce acționează pe sistemul renină - angiotenzină, în special inhibitorii enzimei de conversie și blocatorii receptorilor angiotensinei II în profilaxia migrenei. Schrader (2001) a studiat efectul lisinoprilului – reducerea zilelor cu migrenă 50%, Tronvik (2003) a studiat efectul caldesartanului, Charles (2006) a demonstrat că olmesartanul cu 82.5% reduce frecvența acceselor de migrenă, cu 45% reduce severitatea acceselor de migrenă. Mecanismul prin care aceste medicamente acționează rămîne necunoscut: scăderea valorilor tensiunii arteriale sau acțiune adirectă a medicamentului.

II. *Prin coincidență*

Cefaleea este un fenomen frecvent întîlnit în populația generală. Unii autori menționează pînă la 70% din populație prezintă această acuză, dintre care 7-12% se prezintă cu migrenă, 1.4-2.5 % dintre care este migrenă cronică. Cefaleea este mai frecventă la femei. Hipertensiunea arterială se întîlnește la 10-20 %, cu prevalență la bărbați. Astfel este un procent de populație unde ambele patologii se pot întîlni concomitent. Rapoarte care sugerează că asocierea dintre cefalee și hipertensiune poate fi o coincidență au prezentat Rasmusen (1992), Ziegler (1986, 1990), Franceschi (1997).

Absența asocierii dintre cefalee și HTA a fost demonstrată de mult timp (Stewart, 1953; Moser, 1962; Weiss, 1972, Kottke, 1982; Chatellie, 1982; Featherstone, 1985, 1986; DiTullio, 1988). Stewart în 1953 studiază 200 pacienți cu hipertensiune dintre care 96 cunoșteau diagnosticul. Printre pacienții ce cunoșteau că au HTA 71p (74%) acuzau cefalee față de grupul care nu era informat referitor la nivelul presiunii arteriale (PA) unde doar 17p (16%) acuzau cefalee. Stewart concluzionează că odată ce pacientul este informat referitor la nivelul crescut PA, crește rata acuzelor la cefalee. Walters (1971) nu a demonstrat diferență între presiunea arterială sistolică și diastolică la pacienții cu cefalee față de cei fără cefalee. Folosind datele studiului de supraveghere de sănătate a adulților din SUA 1960-1962 Weiss nu denotă diferență referitor la acuzele la cefalee între 6672 normotensivi față de hipertensivii ce nu cunoșteau de diagnosticul de HTA. Rasmussen în studiul populațional suedez (1992) a observat că 11% din populația generală suferă de HTA fără diferențe statistic semnificative dintre hipertensivi și non-hipertensivi pentru prezența cefaleei doar cu o ușoară tendință de creștere a tensiunii arteriale diastolice la femeile cu migrenă față de cele fără migrenă.

Un studiu populațional ce a cuprins 21.537 locuitori ai zonei Reykjavik din Islanda, efectuat în șase etape (1967-1969; 1970-1972; 1974-1979; 1979-1984; 1985-1991; 1991-1996) nu a determinat asociere dintre cefalee și hipertensiune arterială. Subiecții migrenoși sau prezentat cu tendință de valori scăzute ale presiunii arteriale sistolice, presiunii pulsatile și creștere a presiunii arteriale diastolice față de subiecții non migrenoși (Gudmundsson, 2005). Bonsenor și autorii (2002) folosind metoda de monitoring ambulatoriu pe 24 ore a presiunii arteriale nu a demonstrat vreo diferență între femeile cu și fără cefalee cotidiană cronică. Wiehe și autorii (2002) au evaluat asocierea dintre cefalee și hipertensiune pe un lot de 1174 indivizi de peste 17 ani, locuitori Porto Alegre, Brazilia. Indivizii cu presiune arterială normală sau optimală prezentau acuze la migrenă mai frecvent decît cei cu HTA.

În lucrarea lui Hagen și autorii (2002) se stabilește definitiv claritate în acest subiect. Într-un studiu prospectiv cu durata de 13 ani pe 22685 adulți în Nord-Trondeland Norvegia (Hunt study 1, 2) au fost efectuate măsurări ale presiunii arteriale interictale și culese informații referitor la cefalee și medicamente analgetice. Contrar părerilor existente nivele ridicate a presiunii arteriale inițial au fost asociate cu frecvență scăzută de cefalee peste 11 ani, fără corelație cu tratamentul antihipertensiv. Tensiunea arterială sistolică crescută a fost asociată chiar cu nivel scăzut de durere cronică în alte părți ale corpului indicând că relația nu este limitată doar la migrenă (Hagen, 2005). Autorul propune ipoteză că hipertensiunea ar putea fi un factor protector pentru cefalee. O explicație clară a acestor rezultate este fenomenul hipoalgezia asociată hipertensiunii. Studii experimentale pe animale și clinice arată că stimularea arcului baroreflex de către HTA poate inhiba transmisia durerii la nivel spinal și supraspinal, posibil datorat unei interacțiuni dintre centrii modulatori ai durerii și sistemul cardio-vascular din trunchiul cerebral (Dworkin, 1979; Guasti, 1998, Zamir, 1980, Ghione, 1996). Presiunea pulsatilă (PP) crescută, după cum a fost demonstrat, este asociată cu prevalența scăzută a cefaleei. PP crește odată cu vârsta și corelează cu grosimea peretelui vascular. Este cunoscut că creșterea PP la persoane sănătoase de vârstă medie este asociat cu reducerea sensibilității baroreflexe ce corelează cu hipoalgezia (Guasti, 2002). De asemenea b- blocanții fără acțiune simpatomimetică intrinsecă influențează variabilitatea ritmului cardiac și sensibilitatea baroreflexă spre deosebire de cei cu activitate intrinsecă ce nu demonstrează asemenea efecte. Faptul că componentul pulsatil ai TA crește după 55 ani poate parțial explica de ce frecvența cefaleei diminuează după această vârstă (Darne, 1989). Creșterea PP poate explica scăderea frecvenței cefaleei la femeile gravide, deoarece în trimestrul II, III crește PP și respectiv sensibilitatea baroreflexă este scăzută cu 40% (Bernstein, 2005).

Alte studii recente cu utilizarea MATA (monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore) au demonstrat că tensiunea arterială nu se modifică în jurul episoadelor de cefalee la pacienții care suferă de HTA (Gus, 2001; Kruszewski, 2000). Studiul Vaborno a cuprins 301 subiecți de vârstă 35-50 ani, selectați din populația generală a localității Vaborno, Italia. A fost studiată asocierea dintre cefalee și HTA cu ajutorul monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale. S-a determinat că valorile medii ale TA nu diferă între grupul de pacienți cu cefalee și cei fără cefalee. Nu sunt diferențe dintre prevalența cefaleei printre pacienții hipertensivi, primar depistați sau subiecții sănătoși (Muiesan, 2006). De unii autori a fost sugerată importanța anxietății față de diagnosticul de HTA și cunoașterea despre prezența HTA la persoana dată, ceea ce poate fi un factor ce ar crește frecvența acceselor de cefalee (Featherstone, 1985, 1986). A fost de asemenea stabilit că diferența dintre prevalența cefaleei la pacienții hipertensivi dispare după ajustarea la nivelul de anxietate la HTA (Steward, 1953; DiTullio, 1988). De asemenea este posibil ca cefaleea să fie cauza creșterii tensionale și nu simptom al HTA, prin activarea sistemului nervos simpatic și ca rezultata creșterea tensiunii arteriale este un epifenomen al durerii (Kruszewski, 1992).

De asemenea cefaleea poate duce la scăderea activității pacienților, în special în perioada durerilor puternice ce ar rezulta în scăderea TA. Faptul că cefaleea diminuează la pacienții tratați cu preparate antihipertensive nu necesar prezintă o relație cauzală. Sunt cunoscute situații în care hipotensiunea cauzată de tratamentul antihipertensiv este responsabilă de cefalee (Wessely, 1990). Se mai cunoaște cefaleea cauzată de reacții adverse la medicamentele antihipertensive.

III. Comorbiditate

Accidentul vascular cerebral, hipertensiunea arterială, alergია, astmul bronșic, artrita reumatoidă, diabetul zaharat, obezitatea și hipotiroidismul sunt comorbidități ale migrenei (Bigal, Lipton, 2002). S-a determinat că comorbiditățile sunt factori de risc în cronicizarea migrene (Lipton, 2008) ce pot fi divizați în trei categorii:

1. nemodificabili - vârsta, sex feminin, rasa caucaziană, nivelul de cultural scăzut, statusul socioeconomic și factorii genetici.

2. modificabili – frecvența atacurilor, obezitatea, abuzul medicamentos, comorbiditatea psihiatrică, evenimente stresante și sforăit.

3. posibile – alodinia, status proinflamator și protrombotic.

Gipponi (2010) a studiat 1.483 pacienți consecutivi ce s-au adresat la centrul de cefalee. A determinat o prevalență crescută a hipertensiunii în grupul cu cefalee cronică cotidiană (16.2%) față de grupul cu migrenă (7.3%) și cei cu cefalee tensională (6.6%).

Hipertensiunea a fost determinată ca al doilea factor de risc după abuzul medicamentos pentru cronicizarea migrenei (Granella,1987; Barbanti, 2010). Pacienții cu cefalee cronică cotidiană mai frecvent sunt hipertensivi decât cei cu cefalee episodică (Mathew,1993). În conformitate cu studiul American de Prevalență și Profilaxie a Migrenei, HTA se întâlnește mai frecvent la pacienții cu migrenă cronică decât la cei cu migrenă episodică (33.7% vs 27.9%)(Buse, 2010).

Hipertensiunea amplifică efectul migrenei asupra peretelui vascular, dereglează mecanismele de adaptare cerebrală prin alterarea debitului cerebral vascular, hiperemie funcțională, alterarea auto-reglării cerebrale regionale și alterarea funcției endoteliale (Iadecola, 2008). Aceste efecte pot induce depresie propagată și/sau afectarea sistemului trigemino - vascular, ceea ce duce la creșterea frecvenței, severității și duratei acceselor de migrenă, care la rândul său provoacă sensitizarea centrală și progresia patologiei.

Concluzii

1. Explicarea univocă a asocierii dintre cefalee și hipertensiune arterială rămîne un subiect controversat din cauza complexității problemei abordate.

2. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția II revizuită, cefaleea poate fi un simptom al HTA severe >180/100 mmHg, encefalopatiei hipertensive, crizei de feocromocitom, preeclampsiei/eclampsiei.

3. Hipertensiunea arterială și migrena pot împărți aceleași mecanisme patofiziologice comune (disfuncție endotelială, activarea trombocitară, activitate aterosclerotică, modificarea grosimii pereților vasculari, diminuarea elasticității vasculare, creșterea influenței sistemului simpatic, nivelul plasmatic ridicat de peptidă asociată cu gena ce codifică calcitonina, nivele scăzute de serotonină în trombocite, nivelul de norepinefrină, gene comune).

4. Ambele patologii sunt factori de risc cardiovasculari ce cresc riscul de ateroscleroză cerebrală, accident vascular ischemic, leziuni cerebrale silențioase. De asemenea migrena este asociată cu boală ischemică coronariană, angină, claudicație și mortalitate cardiovasculară.

5. Hipertensiunea arterială este pe locul doi după abuzul medicamentos în riscul de transformarea a migrenei episodice în cronică și progresia ulterioară atât anatomică și clinică.

Bibliografie

1. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. Migraine and non-migrainous-headaches: a community survey in Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:188–93.

2. Agostoni E, Aliprandi A. Migraine and hypertension. *Neurol Sci* (2008) 29: S37-S39.

3. Anderson RT, Hogan P, Appel L (1997) Baseline correlates with quality of life among men and women with medication-controlled hypertension. The trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc* 45:1080–1085

4. Atkins JB: Migraine as a sequel to infection. *Br Med J* 1:1011-1012, 1955.

5. Badran RHA, Weir RJ, McGuinness JB: Hypertension and headache. *Scott Med J* 15:48-51, 1970.

6. Barbanti P., Aurilia C, Egeo G. Hypertension as a risk for migraine cronification. *Neuro Sci* 2010; 31: 41-43

7. Bensenor IJ, Lotufo PA, Mion D Jr, Martins MA. Blood pressure behaviour in chronic daily headache. *Cephalalgia* 2002; 22:190–4..
8. Bigal ME, Sheftell FD, Rapaport AM, Tepper SJ, Lipton RB (2002) Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache* 42:575–581.
9. Bigal ME, Lipton RB(2008) Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology* 71:848-855.
10. Bulpitt CJ, Dollery CT. Change in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart Journal* 1976; 38:121–8.
11. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Thijs L, Staessen JA, Antikainen R, Davidson C, Fagard R, Gil-Extremera B, Jaaskivi M, O'Brien E, Palatini P, Tuomilehto J (1999) Symptoms reported by elderly patients with isolated systolic hypertension: baseline data from the SYST-EUR trial. *Systolic Hypertension in Europe. Age Ageing* 28:15–22
12. Buring JE, Hebert P, Romero J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *ArchNeurol* 1995;52:129–134.
13. Cantillon P et al. Patients perceptions of changes in their blood pressure. *J Hum Hypertens* 1997; 11:221–225.
14. Chatellie G et al. Symptom prevalence in hypertensive patients. *EurHeartJ* 1982; 3:45–52
15. Charles JA, Jotkowitz S, Byrd LH (2006) Prevention of migraine with olmesartan in patients with hypertension/prehypertension. *Headache* 46:503–507.
16. Chen TC, Leviton A, Edelstein S, et al. Migraine and other diseases in–women of reproductive age. The influence of smoking on observed–associations. *Arch Neurol* 1987;44:1024–8
17. M, Stellato D, Lombardi C et al (1999) Headache and cardiovascular risk factors: positive association with hypertension. *Headache* 39:409–4165.
18. CooperWD, Glover DR, Hormbrey JM, Kimber GR. Headache and blood pressure: evidence of a close relationship. *J Human Hypertension* 1989; 3:41–4..
19. Couch JR, Hassanein RS. Headache as a risk factor in–atherosclerosis-related diseases. *Headache* 1989;29:49–54.–
20. D'Alessandro, Benassi G, Lenzi PL, et al. Epidemiology of headache in–the republic of San Marino. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*–1988;51:21–7.
21. DiTullioM et al. Prevalence of symptoms generally attributed to hypertension or its treatment: study on blood pressure in elderly out patients. *J Hypertens* 1988; 6 (Suppl): S 87 – S90
22. Etminan M, Takkouche B, Isorna, et.al., (2005) Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 330(7482):63
23. Featherstone HJ. Medical diagnosis and problems in individuals with recurrent idiopathic headaches. *Headache* 1985; 25:136–140
24. Featherstone HJ. Headaches and heart disease: the lack of a positive association. *Headache* 1986; 26:39–41.
25. [1] M, Colombo B, Rossi P, Canal N (1997) Headache in a population-based elderly cohort. An ancillary study to the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA). *Headache* 37:79–82
26. Fuchs FD, Gus M, Moreira LB, et.al., Headache is not more frequent among patients with moderate to severe hypertension. *JHum Hypertens* 2003;17:787–790.
27. Gardner JW, Mountain GE, Hines EA: The relationship of migraine to hypertension headaches. *Am J Med Sci* 200:50-53, 1940.
28. Gipponi S, Venturelli E, Rao R. Hipertension is a factor associated with chronic daily headache. *Neurol Sci* (2010) 31(Suppl 1):S 171- S173.

29. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine - current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–270.
30. Gretchen E, Tietjen MD, Nabeel A et al (2007) Migraine comorbidity constellations. *Headache* 47:857–865
31. Gudmundsson LS, Thorgeirsson G, Sigfusson N, Sigvaldason H, Johannsson M (2006) 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* 26:436–444
32. Gus M et al. Behavior of ambulatory blood pressure surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001; 161:252–255.
33. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart JA, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002; 72:463–466
34. Hansson L, Smith DH, Reeves R, Lapuerta P (2000) Headache in mild-to-moderate hypertension and its reduction by irbesartan therapy. *Arch Intern Med* 160(11):1654–1658
35. Hale WE, May FE, Marks RG, et al. Headache in the elderly: an evaluation of risk factors. *Headache* 1987;27:272–6.
36. Ho KH, Ong BK. Perceived headache associations in Singapore. Results of a randomized national survey. *Headache* 2001;41:164–70.
37. Kjellgren KI, Ahlner J, Gill H, Hedner T. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice – a population-based study. *J Int Med* 1998; 244:325–32.
38. Kottke TE, Tuomilehto J, Puska P, Salonen IT. The relationship of symptoms and blood pressure in a population sample. *Int J Epidemiol* 1979;8:35
39. Krogh-Rasmussen B, Olesen J (1992) Symptomatic and non-symptomatic headaches in a general population. *Neurology* 42:1225–1231.
40. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Diener HC, Buring JE (2005) Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 64(6):1020–1026.
41. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ (2004) Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 291(4):427–434
42. Kruszewski P, Bieniaszewski L, Neubauer J, Krupa-Wojciechowska B. Headache in patients with mild to moderate hypertension is generally not associated with simultaneous blood pressure elevation. *J Hypertens* 2000; 18:437–444.
43. Janeway TC: Clinical study of hypertensive cardiovascular diseases. *Arch Intern Med* 12:755, 1913.
44. Law M, Morris JK, Jordan R, Wald N. Headaches and the treatment of blood pressure: results from a meta-analysis of 94 randomized placebo-controlled trials with 24,000 participants. *Circulation* 2005;112:2301–2306.
45. Leviton A, Malvea B, Graham JR: Vascular diseases, mortality, and migraine in the parents of migraine patients. *Neurology* 24:669-672, 1974.
46. Markush RE, Karp HR, Heyman A, O'Fallon WM (1975) Epidemiologic study of migraine symptoms in young women. *Neurology* 25:430–4356.
47. Marcoux S, Berube S, Brisson J, Fabia J (1992) History of migraine and risk of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiology* 3:53–56
48. Massie BM. Systemic hypertension. In: Tierney L, McPhee S, Papadakis M (eds). *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Mc Graw-Hill Companies: New York, 2002, p 459–48
49. Mathew N (1999) Migraine and hypertension. *Cephalalgia* 19[Suppl 25]:17–19.
50. Maticiu V, Moldovanu I., Migrena – factor de risc pentru AVC ischemic și infarctul acut de miocard” *Buletinul Academiei*, 2011.

51. Merikangas KR, Fenton BT (1994) Comorbidity of migraine with somatic disorders in a large-scale epidemiologic study in the United States. In: Olesen J (ed) *Headache classification and epidemiology*. Raven, New York, pp 301–3143.
52. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N (1997) Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 54(4):362–368
53. Moser M, Wish H, Friedman AP. Headache and hypertension. *JAMA* 1962; 180:301–306.
54. Paulin JM, Waal-Manning J, Simpson FO, et al. The prevalence of headache in a small New Zealand town. *Headache* 1985;25:147–51
55. Pietrini U, De Luca M, De Santis G (2005) Hypertension in headache patients? A clinical study. *Acta Neurol Scand* 112:259–264
56. Pickering GW: *High Blood Pressure*. pp 251-252, Grune & Stratton, New York, 1955.
57. Platt R: Hypertension *Br Med J* 1:951-953, 1950.
58. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992;42:1225–1231.
59. Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain* (2008) 9: 237-248.
60. Schéle R, Ahlborg B, Ekbom K. Physical characteristics and allergic-history in young men with migraine and other headaches. *Headache*–1978;18:80–6.
61. Stewart IMG: Headache and hypertension. *Lancet* 1:1261-1266, 1953.
62. Swartz RH, Kern RZ (2004) Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 61(9):1366–1368
63. Tronvik E, Stovner LJ, Hagen K, Holmen J, Bovim G, Zwart J-A. Hypertension-associated hypalgesia: an important mechanism in headache and other pains. In: Olesen J, Jensen TS. *From Basic Pain Mechanisms to Headache*. Vol 14. Oxford: Oxford University Press, 2006:121–125.
64. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G et al (2003) Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. *JAMA* 289:65–69
65. Tzourio C, Gagniere B, ElAmrani M, Alperovitch A, Bousser MG. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness : a population-based study in the elderly. *Cephalalgia* 2003;23:914–920.
66. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG (1995) Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 310(6983):830–833a
67. Walker CM: Migraine and its relationship to hypertension. *Br Med J* 2: 1430-1433, 1959
68. Wang SJ, Fuh JL, Liu CY, et al. Chronic daily headache in Chinese-elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow up. *Neurology*–2000;54:314–9.
69. Walters WE: Headache and blood pressure in the community. *Br Med J* 1:142-143, 1971
70. Weiss NS: Relation of high blood pressure to headache, epistaxis, and selected other symptoms. *N Engl J Med* 287:631-633, 1972.
71. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Fuchs FD. Migraine is more frequent in individuals with optimal and normal blood pressure: a population-based study. *J Hypertens* 2002;20:1303–1306.
72. Ziegler DK, Hassanein RS, Couch JR: Characteristics of life headache histories in a nonclinic population. *Neurology* 27:265-269, 1977.