

Migréna a depresia

MUDr. Milan Mareta, PhD., prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc., FESO, FEAN

Neurologická klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a UNLP Košice

Migréna je jedna z najčastejších neurologických diagnóz, ktorá predstavuje nielen medicínsky ale aj spoločenský a socioekonomický problém. Závažnosť a vysoká frekvencia migrenózných atakov zvyšuje pravdepodobnosť chronifikácie migrény, čo podmieňuje nárast psychiatrických komorbidít migrény, hlavne depresie. V súčasnosti sa predpokladá obojstranný mechanizmus interakcie týchto dvoch diagnóz, keď migréna zvyšuje pravdepodobnosť vzniku depresie a zároveň pacienti s depresiou majú vyššiu pravdepodobnosť rozvoja migrenózneho bolesti hlavy. Manažment týchto pacientov je komplexný a vyžaduje spoluprácu odborníkov viacerých špecializácií, vrátane neurológa, psychiatra a psychológa. V práci prezentujeme pohľad na výskyt, mechanizmus vzniku a možnosti liečby týchto dvoch diagnóz.

Kľúčové slová: migréna, depresia, liečba

Migraine and depression

Migraine is one of the most common neurological diagnosis and represents not only a medical but also a social and socioeconomic problem. The severity and high frequency of migraine attacks increases the risk of migraine chronification, and the incidence of psychiatric comorbidities of migraine, especially depression. Currently, a two-sided mechanism of these two diagnoses is assumed, where migraine increases the likelihood of developing depression and, at the same time, patients with depression have a higher likelihood of developing migraine. The management of these patients is complex and requires the cooperation of several specialties, including a neurologist, a psychiatrist and a psychologist. In this work, we present a view of the occurrence, pathophysiology and treatment options of migraine patients with depression.

Key words: migraine, depression, therapy

Psychiatr. prax, 2025;26(1):8-12

Úvod

Migréna je jedna z najčastejších diagnóz, s ktorou sa stretávajú nielen neurológovia, všeobecní lekári, ale vzhľadom na vysoký výskyt psychiatrických komorbidít je táto diagnóza častým ochorením aj v ambulanciách psychiatrov a psychológov. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie migréna predstavuje najčastejšiu príčinu zneschopnenia žien v produktívnom (15 – 49 rokov) veku a druhú najčastejšiu príčinu zneschopnenia v populácii (1). Charakteristickým znakom migrenózneho bolesti hlavy sú ataky silnej/veľmi silnej, dominantne jednostrannej bolesti hlavy, najčastejšie pulzujúceho charakteru s prejavmi fotofóbie, fonofóbie a vegetatívnym doprovodom (tabuľka 1), postihujúce častejšie ženy (18 % vs. 6 %).

Ako chronická migréna (CHM) sa označuje stav, keď pacient trpí bolesťou hlavy viac ako 15 dní za mesiac, pričom aspoň 8 z týchto dní má charakter migrény. Jej výskyt u pacientov s migrénou je približne 6,6 % – 8,8 % a v porovnaní s epizodickou migrénou spôsobuje závažnejšie zneschopnenie (74,9 % vs. 29,8 %) v aktivitách denného

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá migrény bez aury (2)

A	Minimálne 5 atakov bolestí hlavy, ktoré spĺňajú kritériá B – D
B	Ataky bolesti hlavy trvajúce 4 – 72 hodín (bez liečby/nedostatočne liečená)
C	Bolesti hlavy majú aspoň dve z nasledujúcich znakov 1. Jednostranná lokalizácia 2. Pulzujúci charakter 3. Stredne silná až silná intenzita 4. Zhoršovanie fyzickou aktivitou alebo vyhýbanie sa fyzickej aktivite
D	Počas bolesti hlavy je prítomný aspoň jeden z nasledujúcich príznakov 1. Nevoľnosť a/alebo zvracanie 2. Fotofóbia a fonofóbia
E	Bolesti nie sú pripísané inej diagnóze podľa medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy (International Classification of Headache Disorders; ICHD-3)

života (3). Všeobecne pacienti s migrénou majú viac ako trojnásobne vyššie riziko vzniku depresie a úzkosti (OR 3,18; CI 3,0 – 3,3), ako aj insomnie (OR 3,79; CI 3,6 – 4,0), pričom toto riziko narastá so zvyšujúcou sa frekvenciou a intenzitou migrenózných atakov (4). Práve psychiatrické komorbidity signifikantne ovplyvňujú kvalitu života pacientov s migrénou. U chronických

migreníkov závažnosť depresívnych symptómov koreluje so zneschopnením počas atakov migrény a práve pacienti so závažnými depresívnymi prejavmi sú viac zneschopnení v práci a v bežných denných aktivitách (5).

Prevalencia depresie u pacientov s migrénou

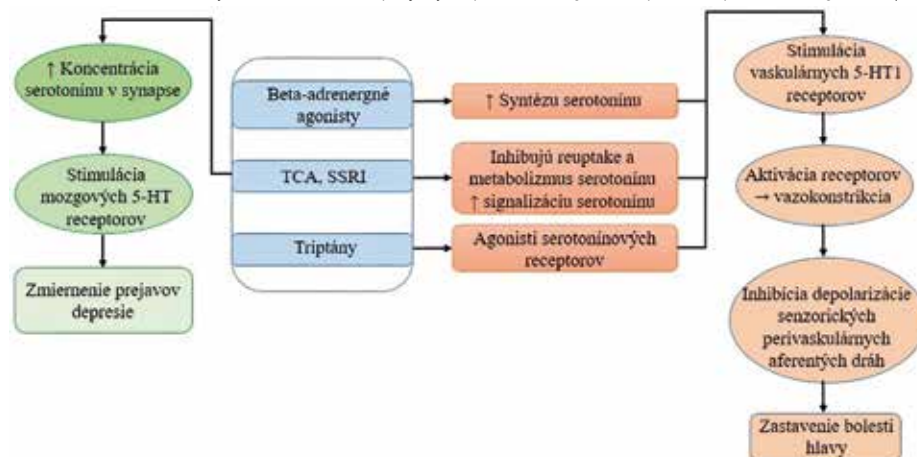
Prevalencia depresie u pacientov s migrénou sa pohybuje v širokých intervaloch, čoho podkladom je hlavne heterogenita realizovaných štúdií. Multicentrická štúdia z Talianska potvrdila výskyt depresie (major depressive disorder; MDD) u 23,1 % migreníkov, o niečo vyšší výskyt (36,3 %) bol zaznamenaný u pacientov trpiacich migrénou v Kórei (6, 7). Na druhej strane, výsledky z nemeckého registra pacientov s migrénou preukázali prítomnosť aktívnej depresie u 13,6 % pacientov a depresiu v remisii malo 7,6 % pacientov (8). Rozsiahla metaanalýza z roku 2011, ktorá analyzovala 12 vedeckých prác, potvrdila depresiu u pacientov s migrénou v rozmedzí 8,6 % až 47,9 %, čo predstavuje viac ako dvojnásobne vyšší výskyt v porovnaní s pacientmi bez migrény (3,4 % – 24, 4 %).

Celkovo pacienti s migrénou mali viac ako dvojnásobne vyššie riziko (OR 2,2; 95 % CI 2,0 – 2,3) vzniku depresie (9). Nielen samotná prítomnosť migrény, ale aj frekvencia atakov, ovplyvňuje pravdepodobnosť vzniku depresie. Prevalenčná štúdia zaoberajúca sa výskytom migrény v USA (American migraine prevalence and prevention study; AMPP) potvrdila dvojnásobne vyšší (30,2 % vs. 17,2 %; OR = 2,0; 95 % CI 1,67 – 2,4; $p \leq 0,001$) výskyt depresie hodnotenej prostredníctvom samohodnotiaceho dotazníka (Patient Health Questionnaire-9; PHQ-9) u pacientov s chronickou migrénou, čo odrážalo aj vyššiu mieru zneschopenia tejto skupiny pacientov (10). Podobné závery potvrdila aj štúdia CaMEO (The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes), kde chronická migréna bola spojená so signifikantne vyšším výskytom depresie (56,6 % vs. 30 %; $p < 0,001$) v porovnaní s epizodickou migrénou (11). Analýza viac ako 16 700 pacientov s migrénou odhalila, že prejavy depresie (PHQ-9 skóre ≥ 10) boli prítomné u 32,2 % pacientov (12). Je nutné poznamenať, že výsledky spomenutých štúdií majú limitácie v zmysle stanovenia depresie prostredníctvom škálovacích dotazníkov (PHQ-9), pričom nemáme vedomosti o klinických prejavoch depresie, čo aj naznačili samotní autori (12). Prítomnosť depresie u pacientov s migrénou sa preukázala ako negatívny prognostický faktor vo vzťahu k preventívnej liečbe chronickej migrény (13). Podobne depresia zvyšuje o 65 % riziko vzniku chronickej migrény, a v prípade ťažkých depresívnych prejavov toto riziko násobne stúpa (OR 2,53; 95 % CI 1,52 – 4,21) (14).

Rizikové faktory

Mechanizmus vzniku chronickej migrény a vplyv depresie na tento proces je komplexný so spoluúčasťou viacerých faktorov (obrázok 1). Depresia podporuje chronifikáciu migrény, ale na druhej strane, zvyšovanie frekvencie atakov migrény podporuje rozvoj a progresiu depresívnych symptómov. Ako jeden z mechanizmov sa môžu uplatňovať genetické a environmentálne faktory, ktoré chronická migréna a depresia majú spoločné (14). Pod tieto vplyvy môžeme zaradiť aj chronický stres, ktorý je rizikový faktor pre vznik obidvoch ochorení (15). Na druhej strane, medzi pro-

Obrázok 1. Mechanizmy účinku liekov na prejavy depresie a migrény. Upravené podľa Zhang et al. (32)



tektívne faktory znižujúce riziko vzniku depresie u pacientov s migrénou zaraďujeme zamestnanie, manželstvo, vyšší príjem domácnosti a vek (16).

Viacero faktorov zvyšuje riziko vzniku depresie u pacientov s migrénou, pričom jeden z nich je aj charakter migrény. Populačná štúdia z Nórska, ktorá analyzovala viac ako 9 000 účastníkov, potvrdila, že ženy trpiace migrénou s aurou mali vyššie riziko rozvoja depresívnych porúch, ako pacientky, u ktorých aura prítomná nebola, v prípade mužov sa táto asociácia nepotvrdila (17). K podobným záverom dospela aj prípadová štúdia sledujúca 1 250 pacientov s depresiou a kontrolnú kohortu, ktorá preukázala vyšší výskyt depresie (OR 5,63; 95 % CI 3,54 – 9,00) u pacientov, ktorí mali migrénu s aurou, ako v prípade len samotnej migrény (OR 3,67; 95 % CI 2,20 – 6,14) (18). Vznik depresie u migrenikov zvyšuje tak vysoká frekvencia zneschopňujúcich migrenózných atakov, ako aj denné chronické bolesti hlavy (19, 20). Práve vysoká frekvencia záchvatov (v podobe chronickej migrény) a zneschopenie pacientov predstavujú až 4-násobne vyššie riziko vzniku depresie u žien trpiacich migrénou (OR 4,1; $p < 0,001$). Ak sa k týmto atakom pridajú aj závažné somatické symptómy (bolesti chrbtice, bolesti končatín, vertigo, poruchy spánku, gastrointestinálne ťažkosti a iné), riziko vzniku depresie niekoľkonásobne stúpa (OR 31,8; $p < 0,001$) (20).

Časová súvislosť migrény a depresie

Mechanizmus akým sa tieto dve diagnózy ovplyvňujú nie je plne objas-

nený, ale predpokladá sa ich obojstranná interakcia. Staršie štúdie potvrdili dvoj až trojnásobne vyšší výskyt depresie u pacientov s anamnézou migrény v porovnaní s kohortou bez migrény (21). Breslau a kol. (22) opakovane hodnotili 1 007 pacientov s odstupom troch rokov a potvrdili trojnásobne (RR 3,2; 95 % CI 2,3 – 4,6) vyššie riziko vzniku depresie u migrenikov, a súčasne pacienti s depresiou mali trojnásobne (RR 3,1; 95 % CI 2,0 – 5,0) vyššiu pravdepodobnosť rozvoja migrenózneho bolesti hlavy. K podobným záverom dospeli autori o niekoľko rokov neskôr, v kohorte 536 pacientov s migrénou, kde sledovali 162 pacientov so silnou nemigrenóznou bolesťou hlavy a 586 kontrolných subjektov. Pacienti s migrénou mali vyššiu revalenciu depresie (40,7 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou (16 %) alebo kohortou s inými bolesťami hlavy (35,8 %). V prípade migrenikov bola potvrdená „obojsstranná“ interakcia medzi týmito dvoma diagnózami, keď migréna zvyšovala riziko vzniku depresie (HR 2,35) a prítomnosť depresie podmieňovala rozvoj migrenózneho bolesti hlavy (HR 2,75). Podobne aj silná (nemigrenózna) bolesť hlavy zvyšovala riziko vzniku depresie (HR 3,56), ale samotná depresia nepodmieňovala vznik nemigrenózneho cefaleje (23). Podobný trend potvrdil aj Breslau a kol. (24), keď depresia viac ako trojnásobne (OR = 3,4, 95 % CI 1,4 – 8,7) zvyšovala riziko migrény, ale nemala vplyv na vznik inej silnej bolesti hlavy (OR = 0,6, 95 % CI 0,1 – 4,6). Súčasne migréna podmieňovala začiatok epizód veľkej depresie počas sledovania (OR = 5,8, 95 % CI 2,7 – 12,3), keď pacienti s migrénou mali o 60 % vyššie riziko vzniku MDD, ako pa-

Tabuľka 2. Preparáty odporúčené v rámci preventívnej liečby migrény Americkou spoločnosťou pre bolesti hlavy (AHS). Upravené podľa Ailani et al. (33)

Potvrdená účinnosť		Pravdepodobne efektívne	
Orálne	Parenterálne	Orálne	Parenterálne
Kandesartan	Eptinezumab	Amitriptylín	Omnabotulinumtoxin A + anti-CGRP
Metoprolol	Erenumab	Atenolol	
Propranolol	Fremanezumab	Lisinopril	
Timolol	Galkanezumab	Memantine	
Topiramát	Omnabotulinumtoxin A ^b	Nadolol	
Valproát sodný		Venlafaxín	
Frovatriptán ^a			

^aSchválený na preventívnu liečbu menštruačnej migrény

^bSchválený na preventívnu liečbu chronickej migrény
CGRP – calcitonin gene related peptide

cienti bez migrenózných atakov a zároveň u pacientov s epizódami depresie bola o 40 % vyššia pravdepodobnosť rozvoja migrenózneho bolesti hlavy, ako u pacientov bez anamnézy depresie (25). Prečo sú pacienti s migrénou náchylnejší na vznik depresie a prečo pacienti s depresiou majú vyšší výskyt migrenózných bolestí hlavy nie je v súčasnosti úplne zrejmé, ale predpokladá sa podiel viacerých faktorov. Medzi tieto faktory sa zaraďujú genetické zmeny, vplyv vonkajšieho prostredia, hormonálne mechanizmy a v neposlednom rade významnú úlohu zohrávajú neurotransmitery, ktoré sa podieľajú na vzniku obidvoch ochorení.

Jedným z hlavných neurotransmitterov je serotonín (5-HT), ktorého nerovnováha zohráva významnú úlohu v mechanizme vzniku obidvoch ochorení. Pacienti s migrénou majú redukovanú interiktálnu hladinu serotonínu, čo naznačuje, že chronicky nízke hladiny serotonínu interiktálne predisponujú k vzniku kortikálne sa šíriacej depresie a zvýšenej senzitivity trigemino-vaskulárnej dráhy (26). Tento mechanizmus vzniku podporuje aj využitie amitriptylínu ako tricyklického antidepresíva (TCA) v liečbe migrény aj depresie, keď sa preukázalo, že TCA môžu zvyšovať hladinu serotonínu, a tým prispievať k liečbe oboch ochorení (27). V súčasnosti ani táto teória nemá úplne pevný základ v mechanizme vzniku depresie a migrény, keďže SSRI ako lieky voľby v liečbe depresie nepreukázali svoju efektívnosť v preventívnej liečbe migrény.

Vyšší výskyt depresie ako aj migrény u žien naznačuje významný

vplyv hormónov pri rozvoji a progresii oboch diagnóz. Zmeny koncentrácie estrogénu a hlavne jeho pokles sa podieľa na downregulácii 5-HT systému a upregulácii sympatického systému. Estrogén sa pritom podieľa na tvorbe serotonínu prostredníctvom zvyšovania tryptofán hydroxylázy (28). Krátkodobá (28 dní) aplikácia estrogénu viedla v experimentálnom modeli k supresii transportéra spätného vychytávania serotonínu (serotonin reuptake transporter; SERT), ktorého úlohou je odstránenie serotonínu z oblasti synaptickej štrbiny (29). Na druhej strane, progesterón redukuje expresiu génu pre monoaminoxidázu (MAO) a znižuje hladinu tohto enzýmu, čím prispieva k perzistencii serotonínu v synaptickom priestore, čo má za následok zmiernenie prejavov spomínaných ochorení (30). Medzi neopomenuteľné rizikové faktory vzniku migrény ako aj depresie patrí stres, hlavne v chronickej forme. Tento rizikový faktor je častý u pacientov s migrénou a zároveň podmieňuje rozvoj depresie (15). Stres podobne ako vysoká frekvencia atakov migrény, depresia a nadužívanie analgetík, sú faktory, ktoré sa podieľajú na chronifikácii migrény (31). Chronický stres vedie k centrálnej senzitivizácii, hyperalgézii a aktivácii N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorov, čo prispieva k exacerbácii migrenózných atakov. Ďalší spoločný mechanizmus môžu predstavovať genetické mutácie niektorých kandidátnych génov, medzi ktoré môžeme zaradiť gén pre dopamínový receptor (DRD2) alebo gén pre serotonínový transportér (SLC6A4) (32).

Preventívna liečba migrény

V prípade, že ataky migrény signifikantne obmedzujúcu pacienta v bežnom živote, volíme nasadenie preventívnej (profylaktickej) liečby, a to v snahe znížiť frekvenciu, ako aj intenzitu migrenózných atakov a zmierniť zneschopnenie pacienta (33). Máme dostupné viaceré preparáty s rôznym mechanizmom účinku (tabuľka 2), je nutné poznamenať, že v podmienkach Slovenskej republiky nie všetky z uvedených preparátov majú aj indikáciu na preventívnu liečbu migrény. V našich podmienkach medzi preparáty, ktoré majú podľa SPC indikáciu na preventívnu liečbu migrény, zaradzujeme topiramát, metoprolol, amitriptylín, pizotifén, naproxén a monoklonálne protilátky proti peptidu génovo príbuzného kalcitonínu (calcitonin gene-related peptide; CGRP), medzi ktoré zaradzujeme erenumab, fremanezumab, galkanezumab a eptinezumab. Voľbu určitého lieku volíme podľa pridružených komorbidít. V prípade migrény a súčasnej depresie, tenznej bolesti hlavy alebo insomnie sa môžeme prikloniť k použitiu antidepresív. Medzi takéto lieky zaradzujeme amitriptylín ako tricyklické antidepresívum alebo venlafaxín ako inhibitor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI). Obidva preparáty sú odporúčané v preventívnej liečbe migrény podľa amerických odporúčaní (AAN) a sú zaradené do skupiny liekov označovaných ako pravdepodobne efektívne (Level B) (34). Zaradenie do tejto skupiny (B) vyplýva hlavne z miery nežiaducich účinkov týchto liekov, ktoré viedli k vysadeniu liečby (> 20 %), pričom porovnanie amitriptylínu, venlafaxínu a topiramátu v prevencii migrény nepreukázalo signifikantný rozdiel medzi jednotlivými preparátmi (35, 36). Amitriptylín je aj vhodnou voľbou v preventívnej liečbe migrény u pacientov s koincenciou tenznej bolesti hlavy, nespavosťou alebo chronickými neuropatickými bolesťami. Ostatné antidepresíva ako fluoxetín, duloxetín nemajú podľa odporúčaní dostatočnú silu dôkazov v preventívnej liečbe migrény.

Amitriptylín je zmiešaný inhibitor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu, okrem iného podporuje aj descendentnú inhibíciu bolesti prostredníctvom inhibície signálov z moz-

gového kmeňa do trigeminálneho jadra ncl. caudalis a miechy. Analgetický efekt amitriptylínu je sprostredkovaný aj blokádou NMDA receptorov. Nežiaduce účinky amitriptylínu sú suchosť v ústach, zápcha, dyspepsia, kardiovaskulárne účinky (palpitácie, tachykardia), rozmazané videnie, ktoré vznikajú na podklade blokády muskarínových receptorov. Amitriptylín blokuje aj α 1-adrenergické a histamínové (H1 a H2) receptory. Frekvencia nežiaducich účinkov bola v realizovaných štúdiách pomerne vysoká, čo môžeme pripísať aj vysokým úvodným dávkam amitriptylínu (> 50 mg denne), pričom z klinickej praxe vieme, že u pacientov s migrénou môžeme dobrú terapeutickú odpoveď dosiahnuť aj nižšími dávkami v úvode liečby (12,5 – 25 mg denne), ktoré podľa tolerancie a efektu liečby môžeme postupne navyšovať (37). V súčasnosti nemáme rozsiahle randomizované štúdie, ktoré by podporovali využite ostatných skupín antidepresív v preventívnej liečby migrény, aj keď prebehli niektoré menšie štúdie, ktoré naznačili, že u časti pacientov aj iné preparáty môžu prispieť k redukcii frekvencie migrenózných atakov a sprievodných prejavov depresie. Randomizovaná štúdia (38) porovnávala efekt citalopramu (20 mg) a amitriptylínu (25 – 50 mg) počas 16-týždňovej liečby u pacientov s migrénou a depresiou. Počas sledovania obidva preparáty mali porovnateľný efekt na depresívne prejavy, zatiaľ čo viac pacientov pri užívaní amitriptylínu dosiahlo redukciiu frekvencie bolesti o viac ako 50 % (35/44 vs. 17/44). V preventívnej liečbe migrény u pacientov trpiacich depresiou by sme mali byť opatrní pri použití metoprololu, ktorý môže zhoršiť depresívne symptómy a podobne by sme mali myslieť na riziko rozvoja depresie ako nežiaduceho účinku topiramátu. Okrem antidepresív v preventívnej liečbe chronickej migrény môžeme využiť aj aplikáciu botulotoxínu u pacientov s chronickou migrénou, kde táto liečba viedla okrem redukcii počtu dní s migrénou aj k zmierneniu depresívnych prejavov (-8,94 bodov v škále BDI; $p < 0,01$; -5,90 bodov v škále BDI-II; $p < 0,01$) (39). Botulotoxín (onabotulinum toxin A) je schválený na preventívnu liečbu chronickej migrény (> 15 dní mesačne), avšak liečba je plne hrazená pacientom.

V ostatných rokoch sme zaznamenali prelom v preventívnej liečbe migrény, a to zavedením monoklonálnych protilátok (mAbs) do klinickej praxe. Monoklonálne protilátky spôsobujú zablokovanie receptora (erenumab) pre CGRP alebo sa naviažu na CGRP (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab), a tým zabráni spusteniu kaskády, ktorá má za následok vznik migrény. Okrem ich výhodného farmakologického mechanizmu (podávané 1-krát mesačne alebo 1-krát za tri mesiace), dobrej tolerancie a nízkej miery nežiaducich účinkov, môžu tieto preparáty byť efektívne aj v potlačení prejavov depresie u pacientov trpiacich migrénou. V súčasnosti máme len obmedzené vedomosti o vplyve anti-CGRP liečby na depresívne symptómy u pacientov s migrénou. Lentsch et al. (40) analyzovali efekt liečby monoklonálnymi protilátkami (erenumab a fremanezumab) na depresívne symptómy u migrenikov a dospeli k záverom, že liečba mAbs mala za následok nielen pokles dní s migrénou, ale viedla aj k potlačeniu depresívnych symptómov, a to nezávisle na poklese migrenózných dní. Prítomnosť depresie avšak negatívne ovplyvnila terapeutický efekt erenumabu, čo v prípade fremanezumabu potvrdené nebolo (40). Výsledky randomizovanej štúdie UNITE (NCT04041284) naznačili, že fremanezumab môže byť efektívny v potlačení depresívnych prejavov u pacientov s migrénou. V štúdiu bolo sledovaných 330 pacientov s migrénou a súčasne prítomnou stredne závažnou depresiou (PHQ-9 ≥ 10), ktorí boli randomizovaní do skupiny s placebom alebo fremanezumabom (225 mg mesačne) v trvaní 12 týždňov (zaslepená fáza) s nasledovným 12-týždňovým sledovaním. Počas zaslepenej fázy bol u pacientov užívajúcich fremanezumab zaznamenaný signifikantný pokles depresívnych symptómov (hodnotený prostredníctvom HAMD-17 dotazníka) v 8. (-6,0; $p = 0,0205$), ako aj 12. týždni (-6,7; $p = 0,0228$) liečby, v porovnaní s placebo skupinou (-4,6 a -5,4). Signifikantný pokles bol prítomný v prípade liečby fremanezumabom aj pri hodnotení PHQ-9 dotazníka v 8. týždni (-7,1; $p = 0,0283$) a 12. týždni (-7,8; $p = 0,0108$) liečby, v porovnaní s placebom (-5,8; -6,3) (41). Podobné výsledky

priniesla aj prospektívna štúdia, ktorá sledovala efekt anti-CGRP liečby na zmenu depresívnych symptómov u pacientov s migrénou (42). V tomto sledovaní bolo zaradených 577 pacientov s migrénou liečených anti-CGRP, z ktorých 16,1 % malo mierne depresívne prejavy (BDI-II 14 – 19 bodov), 13,3 % pacientov malo stredne závažné depresívne prejavy (BDI-II 20 – 28 bodov) a závažné depresívne prejavy (BDI-II 29 – 63 bodov) boli dokumentované u 16,6 % pacientov. Výsledkom anti-CGRP liečby bolo zmiernenie depresívnych symptómov, ktoré sa prejavilo ako pokles BDI-II skóre o 25 – 35,2 % vo všetkých sledovaných skupinách. Najvýraznejší efekt liečby monoklonálnymi protilátkami bol počas prvých troch mesiacov terapie a redukcia depresívnych symptómov prebehla nezávisle od zlepšenia frekvencie migrenózných dní (42). Mechanizmus, akým blokáda CGRP prispieva k zmierneniu depresívnych symptómov, nie je v súčasnosti objasnený, uvažuje sa aj nad mechanizmom, pri ktorom CGRP interaguje s dopamínergickým a noradrenergickým systémom v mozgu a taktiež úlohu môže zohrávať aj neurogénny zápal.

Okrem medikamentózných postupov sa preukázali byť efektívne v zmiernení depresie u pacientov s migrénou aj nefarmakologické metódy liečby, ako je kognitívno-behaviorálna (KBT) terapia. U pacientov, ktorí okrem štandardnej liečby migrény podstúpili KBT, bol potvrdený signifikantný pokles migrenózných dní, ako aj množstva užíwanej akútnej liečby a súčasne sa zlepšila kvalita života a zmiernili sa depresívne prejavy (43).

Záver

Migréna ako aj depresia sú časté diagnózy, s ktorými sa stretávajú odborníci viacerých špecializácií a zároveň predstavujú závažný medicínsky, ako aj spoločenský problém. V súčasnosti vieme, že pacienti s migrénou majú vyššie riziko rozvoja depresie a zároveň u pacientov s depresiou je častejší výskyt migrény. Existuje viacero hypotéz, ktoré nám naznačujú, akým spôsobom sa tieto dve diagnózy ovplyvňujú, avšak aktuálne nemáme jednoznačné výsledky, o ktoré by sme sa mohli oprieť. Ako riziko-

vý faktor rozvoja depresie u pacientov s migrénou sa predpokladá nielen vysoká frekvencia migrenózných záchvatov, ale aj prítomnosť aury. Manažment týchto pacientov je komplexný a vyžaduje si kooperáciu psychiatra, neurológa, ako aj psychológa a kombináciu medikamentózne-nej liečby a nefarmakologických postupov v snahe zlepšiť kvalitu života týchto pacientov.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. & Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain.* 2020;21:1-4.
- Olesen J, Dodick DW, Ducros A, et al. The International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). *Cephalalgia.* 2018;38(1).
- Lipton RB, Manack Adams A, et al. A comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study: demographics and headache-related disability. *Headache: J. Head and face pain.* 2016;56(8):1280-1289.
- Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):1-16.
- Pearl TA, Dumkrieger G, Chong CD, et al. Impact of depression and anxiety symptoms on patient-reported outcomes in patients with migraine: results from the American Registry for Migraine Research (ARMR). *J Headache Pain.* 2020;60(9):1910-1919.
- Kim SY, Park SP. The role of headache chronicity among predictors contributing to quality of life in patients with migraine: a hospital-based study. *J Headache Pain.* 2014;15(68):1-8.
- Beghi E, Bussone G, D'Amico D, et al. Headache, anxiety and depressive disorders: the HADAS study. *J Headache Pain.* 2010;11:141-150.
- Ruscheweyh R, Klonowki T, Goßrau G, et al. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain.* 2022;23(1):1-11.
- Antonaci F, Nappi G, Galli F, et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain.* 2011;12:115-125.
- Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(4):428-432.
- Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia.* 2015;35(7):563-578.
- Lipton RB, Seng EK, Chu MK, et al. The effect of psychiatric comorbidities on headache-related disability in migraine: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *J Headache Pain.* 2020;60(8):1683-1696.
- Probyn K, Bowers H, Caldwell F, et al. Prognostic factors for chronic headache: A systematic review. *Neurology.* 2017;89(3):291-301.
- Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain.* 2012;13:615-624.
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol.* 2001;13(12):1009-1023.
- Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2020;21:23.
- Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, et al. Migraine with and without aura: Association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT study. *Cephalalgia.* 2006;26(1):1-6.
- Samaan Z, Farmer A, Craddock N, et al. Migraine in recurrent depression: Case-control study. *Br J Psychiatry.* 2009;194(4):350-354.
- Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol.* 2013;260:1960-1969.
- Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, et al. High prevalence of somatic symptoms and depression in women with disabling chronic headache. *Neurology.* 2007;68(2):134-140.
- Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psychiatr Res.* 1993;27(2):211-221.
- Breslau N, Davis GC, Schultz LR, et al. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache.* 1994;34(7):387-393.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, et al. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology.* 2000;54(2):308-308.
- Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology.* 2003;60(8):1308-1312.
- Modgill G, Jette N, Wang JL, et al. A population-based longitudinal community study of major depression and migraine. *Headache.* 2011;52(3):422-443
- Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia.* 2007;27(11):1293-1300.
- Zhang MJ, Liu YF, Zhao MS, et al. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. *J Headache Pain.* 2017;18:1-10
- Pecins-Thompson M, Brown NA, Kohama SG, et al. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in rhesus macaques. *J Neurosci.* 1996;16(21):7021-7029
- Pecins-Thompson M, Brown NA, Bethea CL. Regulation of serotonin re-uptake transporter mRNA expression by ovarian steroids in rhesus macaques. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;53(1-2):120-129
- Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms. *Headache.* 2006;46(1):3-23.
- Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache.* 2008;48(1):16-25.
- Zhang Q, Shao A, Jiang Z, et al. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *J Cell Mol Med.* 2019;23(7):4505-4513.
- Ailani J, Burch RC, Robbins MS, Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache: J. Headache Pain.* 2021;61(7):1021-1039.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 2012;78(17):1337-1345.
- Dodick DW, Freitag F, Banks J, et al. CAPSS-277 Investigator Group. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-wk, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther.* 2009;31(3):542-559.
- Bulut S, Berilgen MS, Baran A, et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):44-48.
- Doyle Strauss L, Strauss LD, Weizenbaum E, et al. Amitriptyline dose and treatment outcomes in specialty headache practice: a retrospective cohort study. *Headache: J Headache Pain.* 2016;56(10):1626-1634.
- Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology.* 2004;50(4):322-328.
- Affatato O, Moulin TC, Pisanu C, et al. High efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in patients with comorbid migraine and depression: a meta-analysis. *J Transl Med.* 2021;19(133):1-11.
- De Vries Lentsch S, van der Arend BW, de Boer I, et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine. *European Journal of Neurology.* 2023. <https://doi.org/10.1111/ene.16106>
- Lipton RB, Barbanti P, Ramirez Campos V, et al. Efficacy of fremanezumab in reducing depression in patients with migraine and major depressive disorder: results of the UNITE study. American Headache Society 65th Annual Scientific Meeting June 15-18, 2023 Austin, Texas. *Headache.* 2023;63:133-134.
- Torres-Ferrús M, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Improvement of migraine depressive symptoms is not related to headache frequency: exploring the impact of anti-CGRP therapies. *Cephalalgia.* 2024;44(2):1-11.
- Martin PR, Aiello R, Gilson K, et al. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: an exploratory randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2015;73:8-18.

MUDr. Milan Maretta, PhD.

Neurologická klinika
Lekárska fakulta UPJŠ a UNLP
Tr. SNP 1, 040 11 Košice
milan.maretta@upjs.sk