ОБЗОРИ/REVIEWS

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА МИГРЕННА ХРОНИФИКАЦИЯ

РЕЗЮМЕ

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА МИГРЕННА ХРОНИФИКАЦИЯ

Тодоров, В.[1,2], Стоянова, В.[3,4]

[1.] УМБАЛНП „Свети Наум“ София

[2.] МУ София

[3.] УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен, Клиника по Педиатрия

[4.] МУ Плевен

Хронификацията на мигрената има значителни последствия за отделния пациент и за обществото. В сравнение с хората с епизодична мигрена, тези с хронична мигрена са с по-голяма инвалидизация, имат по-лошо качество на живот, имат по-слаб отговор към симптоматични и профилактични медикаменти, използват здравни ресурси в по-висока степен и имат по-високи директни и индиректни разходи. Познаването на предпоставките за хронификация има важно клинично значение. Установените до момента независими рискови фактори за прогресия към хронична мигрена са: женски пол; възраст 40-49г; ниско ниво на доход; висока честота на дните с мигрена/месец; кожна алодиния; персистиращо гадене по време на атака; субоптимално лечение на мигренната атака; медикаментозна злоупотреба; субоптимално профилактично лечение; наличие на 1 или повече коморбидности (депресия, тревожност, други хронични болкови състояния, метаболитен

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR MIGRAINE CHRONIFICATION

Todorov, V.[1,2], Stoyanova, V.[3,4]

[1.] UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia

[2.] Medical University, Sofia

[3.] UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Pleven, Pediatric clinic

[4.] Medical University, Pleven

The chronification of migraine has substantial consequences for both the individual patient and society. Compared with individuals with episodic migraine, those with chronic migraine experience greater disability, poorer quality of life, a weaker response to acute and preventive medications, increased utilization of healthcare resources, and higher direct and indirect costs. Understanding the determinants of chronification is therefore of considerable clinical importance. To date, the following independent risk factors for progression to chronic migraine have been identified: female sex; age 40–49 years; low income level; high frequency of migraine days per month; cutaneous allodynia; persistent nausea during attacks; suboptimal treatment of acute migraine attacks; medication overuse; suboptimal preventive therapy; the presence of one or more comorbidities (depression, anxiety, other chronic pain conditions, metabolic syndrome, sleep disorders, respiratory diseases); physical inactivity; excessive caffeine consumption; tobacco smoking;

синдром, нарушения на съня, респираторни заболявания); липса на физическа активност; прекалена консумация на кофеин; тютюнопушене; честа експозиция на тригерите на мигренна атака; преживяно голямо житейско стресово събитие. Всеки от тези фактори е свързан с определено ниво на риск и с определени биологични механизми. Активното и насоченото им идентифициране би позволило предприемане на ранни и ефективни мерки за предотвратяване на прогресията на заболяването.

Ключови думи: мигрена, прогресия, рискови фактори, хронификация, хронична

frequent exposure to migraine attack triggers; the experience of a major stressful life event. Each of these factors is associated with a certain level of risk and specific biological mechanisms. Their active and targeted identification would enable the implementation of early and effective measures to prevent disease progression.

Key words: chronic, chronification, factors, migraine, progression, risk

Въведение

Хроничната мигрена (ХМ) е главоболие, което се наблюдава при хора с мигрена без или с аура, които имат главоболие в над 15 дни на месец за 3 или повече месеца, като в 8 или повече дни на месец главоболието има типичните характеристики на мигренно главоболие (в останалите дни може да има неспецифичен характер – фоново главоболие) (13). При епизодичната мигрена (ЕМ) честотата на главоболието е под 15 дни на месец. В огромния дял от случаите хроничната мигрена се развива от епизодичната при постепенно увеличаване на честотата на пристъпите. В редки случаи мигрената може да се прояви като първично хронична форма (24).

Честотата на хроничната мигрена в общата популация е 0,9-5% и засяга 6-15% от всички страдащи от мигрена (5,22,24,36). Среща се 3-4 пъти по-често при жени. При жени най-засегната е възрастта 18-49 г., а при мъже – 40-49 г. (5,22,36). В общата популация всяка година около 3% от страдащите от ЕМ преминават в ХМ (5,36). При изследване на пациенти от специализирани клиники по главоболие този процент е по-висок – около 17% (15). Прогресията на мигрената обаче не е необратима – в рамките на 2-годишен период, 26% от страдащите от ХМ, спонтанно или след лечение, ремитират обратно към ЕМ (22). Хронификацията на мигрената има значителни последствия за отделния пациент и за обществото. Многобройни проучвания разкриват, че в сравнение с хората с ЕМ, тези с ХМ са с по-голяма инвалидизация, имат по-лошо качество на живот, имат по-слаб отговор към симптоматични и профилактични медикаменти, използват здравни ресурси в по-висока степен и имат по-високи директни и индиректни разходи, свързани с мигрената (5).

Патофизиологичните механизми на мигренната хронификация не са напълно изяснени. Когато страдащ от ЕМ бъде подложен на повишено влияние на вътрешни и външни тригери на мигрена – това води до по-чести атаки и съответно по-често активиране на тригемино-васкуларната система. Твърде честата активация на тригемино-васкуларната система води до пластични промени в болковите пътища, които парадоксално и маладаптативно предразполагат към още по-чести атаки (36). Прагът за развитието на тези промени по всяка вероятност е индивидуален и може би зависи от генетични фактори и фактори от околната среда (36). При развита хронификация се наблюдава състояние на персистираща централна сенситизация, свръхчувствителност към мигренни тригери и понижен праг за генериране на болка (11).

Познаването на рисковите фактори за хронификация има важно клинично значение и би позволило както идентифициране на пациентите с ЕМ с повишен риск от трансформация в ХМ, така и пациентите с ХМ, които имат повишен риск от персистиране на състоянието. Различните проучвания използват различни подходи при изследване на тези фактори. Най-добрият, но и най-трудният подход включва лонгитудинално проследяване на големи групи хора от популацията, анализ на страдащите с ЕМ, които прогресират към ХМ и сравняването им с тези, които остават с ЕМ. Друг подход е провеждане на ретроспективни проучвания при хора с ХМ. Трети начин е сравнение между групи пациенти с ЕМ и такива, вече развили ХМ и изследване на разликите между тях, като тук не винаги е лесно да се докаже дали дадена разлика между групите е рисков фактор или следствие на хронификацията. До момента са описани различни модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори. Те могат да се разделят и на групи според това дали са свързани с: демографията на страдащите, мигренните характеристики, терапевтичните особености, коморбидностите и начина на живот (5,17,36).

Демографски рискови фактори

Демографски рискови фактори за хронификация са женският пол (ХМ е 3-4 пъти по-често при жени) и възрастта между 40-49 г. (5,22,36). Ниското ниво на финансов доход също е значителен рисков фактор (36). Вероятно финансовите затруднения водят до: ограничен достъп до висококачествена медицинска грижа и профилактична терапия, склонност към злоупотреба със симптоматични медикаменти, хроничен психосоциален стрес и повишени нива на депресия и тревожност, като всичко това има за резултат по-чести мигренни пристъпи (36).

Към момента има противоречиви данни дали ниският образователен ценз е значим рисков фактор. Най-често ниското образование се разглежда като част от по-широкия кръг негативни социално-икономически влияния – наред с хроничния стрес, достъпа до медицински грижи, здравната грамотност, ниския доход и ограничения ресурс за справяне и адаптация (1,12). Някои изследвания посочват ниското образователно ниво като независим фактор свързван с 1,7 до 1.9 пъти повишен риск за хронификация (1,12), докато други проучвания не го свързват с такъв риск (3,6).

Рискови фактори, свързани с мигренните характеристики

Един от факторите за хронификация с най-голяма важност и с много голяма степен на възпроизводимост в различните проучвания е базичната честота на дните с мигрена на месец (6,36). Пациент с ЕМ, който е с чести пристъпи има значително по-голям риск за прогресия към ХМ, в сравнение с пациент с ЕМ с редки пристъпи. С увеличаване на броя дни/месец с мигрена рискът се увеличава диспропорционално. Смята се, че честота под 3 мигренни дни на месец е свързана с нисък риск, докато честота 10 или повече мигренни дни на месец води до 6 пъти и повече повишен риск за хронификация (6,36). Както беше посочено по-рано в описанието на патофизиологичните механизми на ХМ – честите мигренни атаки водят до прогресивни невропластични промени – персистираща централна сенситизация, кортикална свръхвъзбудимост, промяна в десцендиращите болково-модулиращи пътища, което води до предразположеност към още по-чести пристъпи (36).

Друг основен фактор от тази група е наличието на кожна алодиния. Алодинията е симптом, при който не-болкови стимули се възприемат като болкови (21). Може да се наблюдава по време на мигренна атака, а при някои пациенти присъства и в интериктталния период (21,25). Възможно е да засяга само

главата или главата и тялото (25). Кожната алодиния е клиничен маркер за развита централна сенситизация. Цефалната алодиния (от областта на главата) се наблюдава при сенситизация на 2-ри ред неврони по пътя на болката (неврони в тригеминалното ядро), докато екстрацефалната алодиния се дължи на сенситизация на 3-ти ред неврони, разположени в таламуса (21,25). Пациентите с кожна алодиния имат 11 пъти повишен риск за увеличена честота на мигренните атаки при проследяване (21). Изследване за алодиния може да се осъществи чрез насочени въпроси към пациента – напр. за повишена чувствителност и дискомфорт при сресване, бръснене, от носене на стегнати дрехи и др.; чрез специализирани въпросници като Allodynia symptom checklist 12 или при провеждане на количествено сензорно тестуване (QST) (21,25).

Повтарящото се силно изявено гадене по време на мигренна атака води до 2 пъти повишен риск от хронификация (29). Гаденето е основен симптом на мигренната атака, който се наблюдава при 70-90% от страдащите (29). Степента на изразеност е вариабилна между отделните пациенти, както и при отделните атаки при един и същ пациент. За силно и персистиращо се приема гадене, което е с голям интензитет в над 50% от атаките за период от 2 или повече години (29). То вероятно отразява склонност за абнормно повишена възбудимост на стволовите неврони и по-лесно развитие на централна сенситизация, както и склонност за дисфункция на десцендиращите болково-модулиращи пътища, започващи от ствола (29). По всяка вероятност повишеното гадене с или без повръщане води и до по-лош отговор към пероралната терапия и нарушена абсорбция на медикаментите. Мигренно болните с повтарящо се силно гадене обикновено имат и по-силна болка и по-голямо негативно влияние на главоболието, в сравнение с пациентите без изявено гадене (29).

Рискови фактори, свързани с терапията

Неефективно/неоптимизирано лечение на мигренната атака е рисков фактор за прогресия на заболяването. Пациенти, които докладват ниска ефективност на симптоматичната терапия имат 2 пъти повишен риск за хронификация (19). Възможните обяснения за това са, че субоптималното симптоматично лечение води до по-продължителни атаки, които зачестяват във времето или че хората склонни към хронификация поначало имат по-лош отговор към симптоматични медикаменти (19). Съществува по-висока вероятност пациентите да съобщят за неефективност при лечение с прости аналгетици и НСПВС, отколкото при лечение с триптани (19). Недостатъчното действие на медикаментите нерядко води към повтарящи се приеми на таблетки и оттам до медикаментозна злоупотреба. Оптимизирането на острото лечение включва насочен разпит за ползата от настоящо приеманите противоболкови лекарства, подбиране на високоефективен препарат, съвет за прием в началото на мигренната атака (а не при вече разгърната мигренна болка), разясняване на ограниченията по отношение на честотата на прием.

Един от най-важните и често наблюдавани рискови фактори за хронификация е злоупотребата със симптоматични медикаменти. Тя води до 2,2 – 8,8 пъти повишен риск (17). Когато в резултат на прекален прием на симптоматични медикаменти се развие хронично главоболие се поставя диагнозата „главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ)“ (13). Злоупотребата се дефинира като прием на медикамента за повече от 3 последователни месеца в ≥ 15 дни/месец (за paracetamol, ацетилсалицилова киселина, НСПВС) или в ≥ 10 дни/месец (за ergotamine, триптани, опиоидни аналгетици, комбинирани препарати, едновременно приемани различни класове медикаменти) (13). Все още

няма достатъчно клинични данни дали дитаните (lasmiditan) могат да предизвикат ГМЗ, но съществуват индикации за такъв потенциал от предклинични проучвания при животни (20). Към момента се приема, че гепантите (rimegepant, ubrogepant) не водят до ГМЗ (20). При хроничен прекален прием на симптоматични медикаменти се наблюдават структурни и метаболитни изменения в: 1) структури, участващи в модулацията на възприемането на количествените и емоционалните аспекти на болката (хипокампус, периакведуктално сиво вещество, цингуларна кора, орбитофронтална кора) и 2) структури, свързани с развитието на зависимости към субстанции (мезо-кортико-лимбична система) (2). Това води до персистираща периферна и централна сенситизация, повишена кортикална възбудимост и понижен праг за развитие на кортикална разпространяваща се депресия (2). След детоксикация, част от описаните промени претърпяват обратно развитие (2). Лечението на ГМЗ има 4 основни насоки: обучение на пациентите за същността на състоянието; спиране на злоупотребявания медикамент; лечение на преходните симптоми на отнемане (bridging терапия); започване на профилактична терапия. Превенцията основно включва запознаване на пациентите с опасностите от прекаления прием на симптоматични лекарства и необходимостта да се спазват ограниченията в честотата на прием (2).

Неефективното профилактично лечение на ЕМ е свързано с 5,1 пъти повишен риск за хронификация (17). Неадекватната профилактика води до повишена честота на мигренните дни и до увеличен прием на симптоматични медикаменти. Изборът на профилактична терапия трябва да е съобразен с нуждите и придружаващите заболявания на пациента, а ефектът трябва да се проследява всеки месец чрез дневник на главоболието.

Рискови фактори – коморбидности при мигрена

Съществува значителна корелация между броя на мигренните дни и наличието и степента на депресия и тревожност. Връзката е двупосочна. Голямо проучване разкрива, че при хора с 3 или по-малко дни на месец с мигрена честотата на депресията и тревожността е съответно 23,5% и 17,4%, докато при хора с ≥ 15 дни с мигрена на месец честотата е съответно 39,5% и 29,2% (4). Установено е припокриване на невронални структури и медиатори участващи в патофизиологията, както на хроничните болкови състояния така и на депресия и тревожност. И при двете групи състояния се наблюдава дисрегулация на серотонин и норадреналин и има промени в: лимбичните структури (амигдала, хипокамп, нуклеус акумбенс) – емоционални аспекти на болката; вентромедиалната и дорзолатералната префронтална кора – емоционални и когнитивни аспекти на болката; таламо-кортикалните пътища; стволови структури (периакведуктално сиво вещество, рострална вентромедиална медула, локус церулеус, нуклеус рафе дорзалис) (10). Състоянието на хронична тревожност води високи нива на кортизол и възбудни невротрансмитери, което засилва провеждането на болкови импулси и намалява толеранса към болка (10). Поведенческите фактори при депресия и тревожност, които играят роля в хронификацията включват: по-трудно активно търсене на медицинска помощ, по-лошо придържане към терапията, по-честа медикаментозна злоупотреба, намалена физическа активност, нарушен сън, катастрофизиране на болката (4).

Наличието на други хронични болкови състояния (фибромиалгия, болки във врата и шията, артрит, темпоро-мандибуларни нарушения и др.) е корелирано с по-голяма честота на мигренни пристъпи. Пациентите с ХМ имат 2,6 пъти по-често хронични болки в сравнение с пациентите с ЕМ (8). При прос-

пективно проследяване, всяка допълнителна хронична екстрацефална болка при хора с ЕМ увеличава риска от хронификация в следващите 3 месеца с около 30%, а при хора с вече развита ХМ увеличава риска за персистиране на състоянието с около 15% (33). Съпътстващите болкови състояния предразполагат към медикаментозна злоупотреба, намалена физическа активност, нарушения на съня, депресия, тревожност и засилват промените в невронните пътища, които водят до хронификация (8,28).

Наднорменото тегло и затлъстяването са значими рискови фактори. Добавянето на инсулинова резистентност допълнително увеличава риска (9,26). Прекаленото количество мастна тъкан води до метаболитни промени, които промотират повишената възбудимост на тригемино-васкуларната система – повишено освобождаване на проинфламаторни цитокини (IL-6, TNF-alpha, CRP), хронично системно възпаление, инсулинова резистентност, повишени нива на лептин с лептинова резистентност, флуктуации в нивата на естроген, ендотелна дисфункция, нарушена кръвно-мозъчна бариера, нарушен глюкозен метаболизъм (9,26,30). Загубата на тегло чрез диета или бариатрична хирургия нормализира този метаболитен профил – нивото на циркулиращите проинфламаторни цитокини намалява, увеличава се концентрацията на антиинфламаторния адипонектин, а мигренните атаки намаляват по сила и честота (9).

Нарушенията на съня (инсомния, сънна апнея, хъркане) засилват мигренната честота като връзката е двупосочна. Инсомнията се среща 1,6 пъти по-често при хора с 5-9 мигренни дни на месец и 2,6 пъти по-често при хора с над 21 мигренни дни на месец в сравнение с хора с ЕМ, които имат под 3 мигренни дни на месец (17). Сънната апнея се среща при 37% от страдащите от ЕМ и при 52% от тези с ХМ (7). Хъркането е 2,9 пъти по-често при хората с ХМ в сравнение с ЕМ (7). Невроналните структури, които регулират съня (хипоталамус, стволови ядра) участват и в болковата регулация (31). Нарушеният сън води до хипоксия, хиперкапнея, повишена мускулна активация, дисфункция на глимфатичната система, отговорна за отстраняването от мозъчната тъкан на отпадъчните продукти на метаболизма. Всичко това води до натрупване на про-ноцицептивни субстанции, които сенситизират болковите пътища и кората и улесняват хронификацията (31).

Респираторните заболявания (астма, хроничен синузит, хроничен ринит, хроничен бронхит) са друг значим рисков фактор. При проспективно проследяване на хора с ЕМ, тези със съпровождаща астма имат 2,1 пъти по-голям риск за преминаване в ХМ в сравнение с тези без астма (23). Хроничните дихателни заболявания могат да сенситизират тригемино-васкуларната система по няколко механизма: повишена активация на мастоцитите и еозинофилите с отделяне на проинфламаторни цитокини, хистамин, левкотриени, простагландини, които преминават от мукозата на дихателните пътища в системното кръвообращение; директна иритация на тригеминалните разклонения в назалната мукоза; развитие на хипоксия (14).

Рискът за хронификация се увеличава при по-голям брой коморбидности. В проучването Chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study лонгитудинално, в рамките на 12 месеца, се проследяват 17 000 участници с мигрена, разделени по брой и вид коморбидности (18). Авторите установяват, че в сравнение с групата без съществени коморбидности, при групите с различни коморбидности рискът за хронификация се увеличава с: 1,55 пъти при респираторни; 1,63 пъти при кардиоваскуларни; 1,97 пъти при болкови; 2,36 пъти при психиатрични; 2,43 пъти при респираторни + психиатрични; 3,67 пъти при респираторни + болкови; 5,41 пъти при 3 или повече коморбидности (18).

Рискови фактори от начина на живот

Ниското ниво на физическа активност води до по-чести мигренни пристъпи (37). Понастоящем широко приетите препоръки за здравословна физическа активност за възрастен са: умерена физическа активност – 30 мин/ден за 5 дни от седмицата или усилена физическа активност – 15 мин/ден за 5 дни от седмицата (39). Липсата на редовни активни физически упражнения е свързана със затлъстяване, метаболитен синдром, нарушения на съня, депресия, тревожност. От друга страна регулярната аеробна умерена активност води до увеличено освобождаване на ендорфини, ендоканабиноиди и невротрофични фактори и подобрена функция на десцендиращата болково-модулираща система (37). Трябва да се има предвид и че твърде интензивното физическо натоварване може да е тригер на мигренна атака при някои страдащи.

Прекалената консумация на кофеин увеличава риска от често главоболие. Популационно проучване изследва 713 участника с различни типове първично главоболие, разделени на групи с епизодично и хронично главоболие (32). Авторите докладват, че страдащите от хронично главоболие съобщават сигнификантно по-често за прекалена консумация на кофеин в периода преди хронификацията (32). Широко възприетата безопасна дневна доза кофеин за здрав възрастен е до 400 мг/ден, което съответства на 1 до 3 чаши двойно еспресо или на 1 до 3 енергийни напитки. При страдащите от мигрена тази доза е по-ниска – до 200 мг/ден (1 до 1 ½ чаши двойно еспресо) (32,40). Редовната консумация над това количество води до 1,4 пъти повишен риск за хронификация (32). Епизодичното прилагане на ниски дози кофеин има противоболков ефект чрез блокиране на аденозиновите рецептори (40). Приложен в комбинация с аналгетици, кофеинът подобрява тяхната ефективност (40). Продължителната употреба на високи дози кофеин обаче има противоположен ефект – компенсаторна регулация нагоре на аденозиновите рецептори, кортикална свръхвъзбудимост и rebound главоболие при спиране на регулярния прием (40). Много автори оприличават механизмите за мигренна хронификация при ексцесивна консумация на кофеин на тези наблюдавани при главоболието поради медикаментозна злоупотреба (40). Допълнителни неблагоприятни компоненти от действието на кофеина са нарушенията на съня, дехидратацията, загубата на магнезий чрез урината (40). Препоръките за консумация на кофеин за страдащите от мигрена, които биха могли да се обобщят от наличните до момента литературни данни са: консумация до 200 мг/ден; регулярен, а не безразборен прием; при прекалена консумация – постепенно, а не рязко намаляване на дозата; при някои пациенти – възможна полза от напълно спиране на приема (32,40).

Тютюнопушенето увеличава над 2 пъти риска от медикаментозна злоупотреба и оттам – на хронично главоболие (12). Към момента има противоречиви данни дали тютюнопушенето води до хронификация без медикаментозна злоупотреба (12,17). Възможни биологични механизми, чрез които никотинът може да доведе до мигренна прогресия са: формиране на свободни радикали и проинфламаторни цитокини, развитие на системно възпаление, провокиране на ендотелна дисфункция, влошаване на респираторните заболявания (12,17,38).

Честото излагане на тригерите на мигренна атака води до по-чести пристъпи и хронификация. Около 80-90% от страдащите биха могли да идентифицират 1 или повече фактори, които водят до развитие на мигренна атака – тригери (провокиращи фактори). Трябва да се има предвид, че нерядко пациентите грешно докладват продормални симптоми на мигренната атака (промяна в апетита, мускулна стегнатост, уморяемост, промени в настроението)

като тригери. Изследването на мигренните тригери е най-надеждно чрез проспективни хартиени или електронни дневници на главоболието (27). Често пристъп може да се провокира не от един единствен тригер, а от едновременното или последователното излагане на множество провокиращи фактори, чийто действие се сумира (27). Тригерите за всеки страдащ може да са различни. Често докладвани са: стрес, нарушения на съня, хормонални промени, дехидратация, нередовно хранене, алкохол, някои храни (шоколад, сирена, цитрусови плодове), силни шумове, светлини и миризми (16,27). Бързата анамнеза за условията на живот и труд на пациента може да изгради първоначална представа на лекаря за възможната експозиция на провокиращи фактори. Тази информация впоследствие може да се задълбочи чрез дневник на главоболието.

Преживяно голямо стресово събитие (нападение, сексуално посегателство, емоционално и физическо малтретиране в детството) увеличава риска от прогресия до хронична мигрена. Големи житейски промени като смяна на местожителство, смяна на работа, промяна в семейното положение, загуба на роднина или близък приятел увеличават риска 1,20 пъти за всяко събитие (34). Тези ефекти са по-изразени при хора на възраст ≥ 40 години (34). Физическото или емоционално малтретиране в детството води до по-ранна клинична изява на мигрената и до 1,77 до 1,89 пъти повишен риск от хронификация (35). Пациенти, при които се наблюдава този фактор имат по-често и алодиния (35). Смята се, че преживяването на голямо стресово събитие води до маладаптативни реакции към външни стимули, нарушена хабитуация към стрес, дисрегулация в синтеза на кортизол, промени в лимбичната система и нарушена модулация на болката (35). При хора, преживяли големи стресови събития се срещат по-често и други рискови фактори за хронификация – депресия, тревожност, нарушения на съня, злоупотреба със субстанции, наднормено тегло, тютюнопушене, други хронични болкови състояния (34,35).

Заключения

Установените до момента независими рискови фактори за прогресия към хронична мигрена са: женски пол; възраст 40-49г; ниско ниво на доход; висока честота на дните с мигрена/месец; кожна алодиния; персистиращо гадене по време на атака; субоптимално лечение на мигренната атака; медикаментозна злоупотреба; субоптимално профилактично лечение; наличие на 1 или повече коморбидности (депресия, тревожност, други хронични болкови състояния, метаболитен синдром, нарушения на съня, респираторни заболявания); липса на физическа активност; прекалена консумация на кофеин; тютюнопушене; честа експозиция на тригерите на мигренна атака; преживяно голямо житейско стресово събитие. Всеки от тези фактори е свързан с определено ниво на риск и с определени биологични механизми. Активното и насоченото им идентифициране при пациенти с мигрена би позволило предприемане на ранни мерки за предотвратяване на прогресията на заболяването: запознаване на пациентите с важността на контрола на рисковите фактори; прилагане на по-ефективни, специфични за мигрената симптоматични и профилактични терапии; мерки срещу медикаментозната злоупотреба; партньорство с други специалисти при лечение на коморбидностите; повлияване на модифицируемите рискови фактори от начина на живот.

Литература

1. Adams, A. M., Serrano, D., Buse, D. C., Reed, M. L., Marske, V., Fanning, K. M., Lipton, R. B. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. Cephalalgia. 2015, 35, 7, 563-578.

2. Ashina, S., Terwindt, G.M., Steiner, T.J., Lee, M.J., Porreca, F., Tassorelli, C., Schwedt, T.J., Jensen, R.H., Diener, H.C., Lipton, R.B. Medication overuse headache. Nat Rev Dis Primers. 2023, 9, 1, 5.
3. Blumenfeld, A. M., Varon, S. F., Wilcox, T. K., Buse, D. C., Kawata, A. K., Manack, A., Goadsby, P. J., Lipton, R. B. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011, 31, 3, 301-315.
4. Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R. C., Lipton, R. B. Demographics, Headache Features, and Comorbidity Profiles in Relation to Headache Frequency in People With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2020, 60, 2340-2356.
5. Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012, 52, 10, 1456-1470.
6. Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., Lipton, R. B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010, 81, 4, 428-432.
7. Buse, D. C., Rains, J. C., Pavlovic, J. M., Fanning, K. M., Reed, M. L., Manack, A., Lipton, R. B. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. Headache. 2019, 59, 1, 32-45.
8. Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R., Dodick, D. W., Schwedt, T. J., Munjal, S., Singh, P., Lipton, R. B. 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, 23.
9. Cavestro, C. Metabolic Dysfunction and Dietary Interventions in Migraine Management: The Role of Insulin Resistance and Neuroinflammation-A Narrative and Scoping Review. Brain Sci. 2025, 15, 5, 474.
10. Doan, L., Manders, T., Wang, J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. Neural Plast. 2015, 504691.
11. Filatova, E., Latysheva, N., Kurenkov, A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. J Headache Pain. 2008, 9, 5, 295-300.
12. Hagen, K., Linde, M., Steiner, T. J., Stovner, L. J., Zwart, J. A. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain, 2012, 153, 1, 56-61.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013, 33, 9, 629-808.
14. Kang, L. L., Chen, P. E., Tung, T. H., Chien, C. W. Association Between Asthma and Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Front Allergy. 2021, 2, 741135.
15. Katsarava, Z., Schneeweiss, S., Kurth, T., Kroener, U., Fritsche, G., Eikermann, A., Diener, H. C., Limmroth, V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. Neurology, 2004, 62, 5, 788-790.
16. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. Cephalalgia. 2007, 27, 5, 394-402.
17. Lipton, R. B., Buse, D. C., Nahas, S. J., Tietjen, G. E., Martin, V. T., Löf, E., Brevig, T., Cady, R., Diener, H. C. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. J Neurol. 2023, 270, 12, 5692-5710.
18. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Buse, D. C., Martin, V. T., Hohaia, L. B., Adams, A. M., Reed, M. L., Goadsby, P. J. Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities: Results of the CaMEO Study. Neurology. 2019, 93, 24, e2224-e2236.
19. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Cady, R., Buse, D. C. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. Neurology. 2015, 84, 7, 688-695.
20. Lo Castro, F., Guerzoni, S., Pellesi, L., Safety and Risk of Medication Overuse Headache in Lasmiditan and Second-Generation Gepants: A Rapid Review. Drug Healthc Patient Saf, 2021, 13, 233-240.
21. Louter, M. A., Bosker, J. E., van Oosterhout, W. P., van Zwet, E. W., Zitman, F. G., Ferrari, M. D., Terwindt, G. M. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. Brain. 2013, 136, 11, 3489-3496.
22. Manack, A., Buse, D. C., Serrano, D., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. Neurology. 2011, 22, 76,

8, 711-718.

23. Martin, V. T., Fanning, K. M., Serrano, D., Buse, D. C., Reed, M. L., Lipton, R. B. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. Headache. 2016, 56, 1, 118-131.
24. May, A., Schulte, L. H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016, 12, 8, 455-464.
25. Mínguez-Olaondo, A., Quintas, S., Morollón Sánchez-Mateos, N., López-Bravo, A., Vila-Pueyo, M., Grozeva, V., Belvís, R., Santos-Lasaosa, S., Irimia, P. Cutaneous Allodynia in Migraine: A Narrative Review. Front Neurol. 2022, 12, 831035.
26. Ornello, R., Ripa, P., Pistoia, F., Degan, D., Tiseo, C., Carolei, A., Sacco, S. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Headache Pain. 2015, 16, 2.
27. Park, J. W., Chu, M. K., Kim, J. M., Park, S. G., Cho, S. J. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. PLoS One. 2016, 11, 2, e0149577.
28. Plesh, O., Adams, S. H., Gansky, S. A. Self-reported comorbid pains in severe headaches or migraines in a US national sample. Headache. 2012, 52, 6, 946-956.
29. Reed, M. L., Fanning, K. M., Serrano, D., Buse, D. C., Lipton, R. B. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. Headache. 2015, 55, 1, 76-87.
30. Rivera-Mancilla, E., Al-Hassany, L., Villalón, C. M., Maassen Van Den Brink, A. Metabolic Aspects of Migraine: Association With Obesity and Diabetes Mellitus. Front Neurol. 2021, 12, 686398.
31. Saçmacı, H., Tanik, N., İnan, L. E. Current Perspectives on the Impact of Chronic Migraine on Sleep Quality: A Literature Review. Nat Sci Sleep. 2022, 14, 1783-1800.
32. Scher, A. I., Stewart, W. F., Lipton, R. B. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. Neurology. 2004, 63, 11, 2022-2027.
33. Scher, A. I., Buse, D. C., Fanning, K. M., Kelly, A. M., Franznick, D. A., Adams, A. M., Lipton, R. B. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. Neurology. 2017, 89, 5, 461-468.
34. Scher, A. I., Stewart, W. F., Buse, D., Krantz, D. S., Lipton, R. B. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. Cephalalgia. 2008, 28, 8, 868-876.
35. Tietjen, G. E., Brandes, J. L., Peterlin, B. L., Eloff, A., Dafer, R. M., Stein, M. R., Drexler, E., Martin, V. T., Hutchinson, S., Aurora, S. K., Recober, A., Herial, N. A., Utley, C., White, L., Khuder, S. A. Childhood maltreatment and migraine (part II). Emotional abuse as a risk factor for headache chronification. Headache. 2010, 50, 1, 32-41.
36. Torres-Ferrús, M., Ursitti, F., Alpuente, A., Brunello, F., Chiappino, D., de Vries, T., Di Marco, S., Ferlisi, S., Guerritore, L., Gonzalez-Garcia, N., Gonzalez-Martinez, A., Khutorov, D., Kritsilis, M., Kyrou, A., Makeeva, T., Minguez-Olaondo, A., Pilati, L., Serrien, A., Tsurkalenko, O., Van den Abbeele, D., van Hoogstraten, W. S., Lampl, C. School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. J Headache Pain. 2020, 29, 21, 1, 42.
37. Varkey, E., Hagen, K., Zwart, J. A., Linde, M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). Cephalalgia. 2008, 28, 12, 1292-1297.
38. Weinberger, A. H., Seng, E. K. The Relationship of Tobacco Use and Migraine: A Narrative Review. Curr Pain Headache Rep. 2023, 27, 4, 39-47.
39. World Health Organization. (2020). WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128.
40. Zduńska, A., Cegielska, J., Zduński, S., Domitrz, I. Caffeine for Headaches: Helpful or Harmful? A Brief Review of the Literature. Nutrients. 2023, 15, 14, 3170.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Васил Петров Тодоров, дм
МБАЛНП „Свети Наум“ София
v_todorov_1986@abv.bg
тел: 02/9702 181

Address for correspondence:
Dr. Vasil Petrov Todorov, phd
MHATNP „Sveti Naum“ Sofia
v_todorov_1986@abv.bg
tel: 02/9702 181