

Ar yra ryšys tarp migrenos ir neramių kojų sindromo?

D. Bučaitė*

J. Normantas*

G. Žemgulytė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Santrauka. Migrena ir neramių kojų sindromas (NKS) – tai ligos, sutrikdančios normalią žmogaus gyvenimo kokybę, o jų komorbidiškumas nulemia dar sunkesnę pacientų būklę. Migrenai yra būdingas pulsuojantis, vienpusis, priepuolinis galvos skausmas, kurį lydi pykinimas, vėmimas, fotofobija ir fonofobija. Žinoma, kad, sutrikus miegui, gali padažnėti migrenos priepuoliai. Miego sutrikimai gali pasireikšti įvairiomis klinikinėmis išraiškomis, viena jų – NKS. Jis apibūdinamas kaip neurosensorinis pakenkimas, kurio metu atsiranda nenu-maldomas noras judinti galūnes ramybėje. Dėl šios priežasties pacientai gali skųstis supras-tėjusiu miegu. Nors migrenos ir NKS ryšys bei jų patofiziologija nėra iki galo ištirti, dabarti-nių tyrimų duomenimis, šios ligos gali turėti sąsajų. Asmenims, sergantiems NKS, tikimybė pasireikšti migrenos priepuoliams padidėja nuo 1,23 iki 2,65 karto. Manoma, kad abiejų ligų atsiradimą lemia keli patofiziologiniai veiksniai, tokie kaip dopaminerginės sistemos akty-vumas, geležies stoka, genetinis polinkis ir pilkosios smegenų medžiagos pokyčiai. Nors są-saja tarp NKS ir migrenos yra tyrinėjama, vyraujantys patofiziologiniai pokyčiai kol kas nėra nustatyti. Atskirai šių ligų gydymas jau seniai yra žinomas. Migrenos gydymo principas – slopinti skausmą ir retinti priepuolių dažnį. NKS gydymas remiasi simptomų malšinimu. De-ja, bendras abiejų ligų gydymas nėra patvirtintas. Dėl panašios šių sutrikimų patofiziologi-jos, šiuo metu tyrinėjami vaistai, veikiantys dopaminerginę sistemą (pvz., pramipeksolis) ir galintys lengvinti NKS simptomus bei migrenos priepuolius.

Raktažodžiai: neramių kojų sindromas, migrena, miego sutrikimai, glimfatinė sistema.

ĮVADAS

Migrena pasireiškia pulsuojančiais galvos skausmo prie- puoliais, dažniausiai vienoje galvos pusėje, kurie tęsiasi nuo 4 iki 72 val. Ją dažnai lydi pykinimas, vėmimas, foto- fobija ir fonofobija [1]. Tai antra pagal paplitimą liga pa- saulyje, sutrikdanti normalią žmogaus būklę ir darbingu- mą [2]. Migrena gali būti siejama su kitais gretutiniais su- sirgimais, tokiais kaip psichiatrinės (nerimas, depresija, bipoliniai ir potrauminio streso sutrikimai), neurologinės (miego sutrikimai, epilepsija, Parkinsono liga), širdies ir kraujagyslių (hipertenzija, išeminė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, insultas, miokardo infarktas) ir metabolinės li-

gos (cukrinis diabetas, hiperlipidemija), taip pat skausmi- niai sindromai (fibromialgija, nugaros skausmai) bei kiti susirgimai (navikai, odos ligos, astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, alergijos ir pan.) [3–5]. Su migrena neatsieja- mas ir vienas iš miego sutrikimų – neramių kojų sindromas (NKS) [6]. Tai neurologinis sensomotorinis sutrikimas, kai dėl nemalonių pojūčių ramybės metu ar miegant pa- cientas judina galūnes [7].

Mokslininkai pradėjo sieti migreną ir NKS dėl plataus abiejų ligų paplitimo pasaulyje, panašių patofiziologinių kelių [6]. Atlikti tyrimai parodė, kad migrenos pasireiški- mo dažnis yra didesnis tarp pacientų, sergančių NKS, ir at- virkščiai [4, 8–12]. Nors žinoma, kad migrena ir miego su- trikimai gali pasireikšti kartu, ryšys ir komorbidiškumo dažnis su NKS vis dar tyrinėjami [12]. Mokslinėje literatū- roje kol kas trūksta šių sutrikimų sąsajos, patofiziologijos ir gydymo apibendrinimo.

Pagrindinis šios apžvalgos tikslas – apibūdinti ryšį tarp migrenos ir NKS, pabrėžti galimą bendrą patofiziologiją: dopamino poveikį, genetinį polinkį, geležies stoką, pilko- sios smegenų medžiagos pokyčius, ir apžvelgti gydymo galimybes.

Adresas:

Dovilė Bučaitė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas

El. paštas bucaite.dovile@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 In- ternational License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and repro- duction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

MIGRENA

Epidemiologija, patofiziologija, klinika

2019 m. atliktas Pasaulio ligų naštos tyrimas (angl. *Global Burden of Disease Study*) parodė, kad galvos skausmas yra viena iš pagrindinių visuomenės sveikatos problemų visame pasaulyje. Migrena yra pirmoje ligų vietoje tarp jaunesnių nei 50 metų moterų [2, 13]. Moterys migrena serga tris kartus dažniau nei vyrai, o didžiausias sergamumas pasireiškia tarp 15 ir 49 metų amžiaus pacienčių [14]. Taip pat yra žinoma, kad migrenos priepuoliai dažniausiai pasikartoja tarp pirmos eilės giminių [15].

Migreninio pobūdžio galvos skausmo atsiradimą lemia glimfatinės sistemos (GS) ir neuroūdegiminių patofiziologinių procesų kompleksas, į kurį įtrauktas pogumburis, galvos smegenų kamienas, galvos smegenų dangalų kraujagyslės, trišakis nervas ir skausmo slopinimą moduluojančios sistemos. Trišakio nervo kylančiosios skaidulos inervuoja beveik visus galvos audinius, įskaitant intrakranijines ir ekstrakranijines struktūras. Labiausiai su migrenos priepuoliais siejama trišakio nervo akinė šaka, dėl to jaučiami su periorbitaline sritimi susiję skausmai. Kylančiosiomis nervinėmis skaidulomis nervinis impulsas keliauja į trigeminocervikalinį kompleksą [16]. Jis yra pagrindinė struktūra skausmo kelyje, jungianti periferinę ir centrinę nervų sistemas. Perduodant skausmą, sinapsėse atpalaiduojamos medžiagos: su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *calcitonin gene-related peptide, CGRP*), substancija P, neurokininas A ir hipofizės adenilato ciklazę aktyvinantis polipeptidas [17]. Iš trigeminocervikalinio komplekso formuojamas trigeminotalaminis laidas, kuris sudaro sinapses su įvairiais gumburo branduoliais. Pakeičiant susidaro kolateraliniai laidai, vedantys į keletą struktūrų, tokių kaip ventromedialiniai branduoliai (lot. *nucleus ventromedialis*), esantys tarp pailgųjų ir nugaros smegenų bei apimantys siūlės branduolius ir tinklinį darinį, taip pat melsvąją dėmę (lot. *locus caeruleus*), smegenų kamieno cerebrospinalinio kanalo srities centrinę pilkąją medžiagą (angl. *periaqueductal grey*) bei pogumburį. Iš gumburo skausmo jutiminė informacija keliauja talamokortikaliniais laidais į kelis smegenų žievės regionus. Šiuo tinklu atgal siunčiami tiesioginiai iš smegenų žievės ir netiesioginiai impulsai iš kolateralinių projekcijų, turintys įtakos neuronų aktyvumui – tai skausmą moduluojantis kelias. Kartu prie sensorinių trišakio nervo skaidulų prisideda ir parasimpatinės skaidulos iš sparninio gomurio mazgo (angl. *sphenopalatine ganglion*), tačiau sąsajos tarp parasimpatinės ir sensorinės trišakio nervo sistemų vis dar nėra išaiškintos [16].

GS – paravaskulinės sistemos dalis, atsakinga už susikaupusio beta amiloido pašalinimą iš centrinės nervų sistemos [18]. Migrenos su aura metu smegenų žievėje vyksta smegenų žievės depresijos fenomenas (angl. *cortical spreading depression*). Tai lėtai plintanti neuronų ir glijos ląstelių depolarizacija, po kurios atsiranda ilgesnis smegenų žievės slopinimas, pavyzdžiui, priepuolio metu, esant regėjimo sutrikimui, inaktyvuojami už regą atsakin-

gos žievės neuronai [16]. Mokslininkai atliko tyrimą, kuriame buvo tiriami pelių smegenų paravaskulinio tarpo pokyčiai migrenos su aura metu. Rezultatai parodė, kad sklindanti neuronų slopinimo banga uždaro paravaskulinį tarpą ir šis impulsas pereina iki smegenų arterijų bei venų. Visa tai tęsiasi keletą minučių, tačiau sistemos atsistatymas užtrunka iki pusvalandžio. Taip pat nustatyta, kad dažai iš neuronų į paravaskulinį tarpą skyrėsi daug lėčiau, esant priepuoliui, nei tai vyko jam nesant – tai parodė, kad sklindanti depolarizacijos banga pablogina GS veiklą [18]. Taigi, migreninio galvos skausmo fazė pasireiškia dėl trigeminovaskulinio skausmo kelių aktyvavimo ir neuropeptidų atsipalaidavimo, kurių metu aktyvuojamos skirtingos galvos smegenų dalys, dėl ko jaučiamas skausmas ir kiti migrenos simptomai. Migrenos patofiziologijai įtakos turi ir dopaminerginis aktyvumas. Manoma, kad migrena sergantys pacientai turi padidėjusį jautrumą dopaminui, kuris gali būti atsakingas už migrenos priepuolio simptomus, tokius kaip pykinimas, dirglumas, galvos svaigimas, ar kitus prodrominės fazės simptomus. Dėl šios priežasties vaistai, veikiantys kaip D receptorių antagonistai, gali padėti sumažinti galvos skausmo priepuolius [19].

Kartu su žinomais migrenos požymiais gali pasireikšti trumpalaikiai židininiai neurologiniai simptomai (aura), kurie paprastai prasideda prieš galvos skausmą arba jį lydi. Kai kurie pacientai gali patirti prodrominę fazę, pasireiškiančią valandomis ar dienomis iki skausmo pradžios, ir (ar) podrominę fazę, atsirandančią po migrenos epizodo. Abiem fazėms būdingi simptomai yra hiperaktyvumas arba sumažėjęs aktyvumas, depresija, potraukis tam tikram maistui, pasikartojantis žiovilys, nuovargis, kaklo sustingimas ir (ar) skausmas. Laikoma, kad už šias migrenos fazes dažniausiai atsakingas pogumburis [1, 19].

MIGRENA IR MIEGO SUTRIKIMAI

Migrena ir miego sutrikimai yra tarpusavyje susiję ir gali sąlygoti vienas kito pasireiškimą. Nustatyta, kad trumpesnė miego trukmė lemia sunkesnius migrenos priepuolius [20]. Žinoma, kad net pamaininis darbas gali sąlygoti priepuolinių galvos skausmų pasireiškimą [21]. Ir atvirkščiai, pacientai, sergantys migrena, dažniau skundžiasi prastesne miego kokybe [11]. Tyrimų duomenimis, iš 40 veiksnių, galinčių sukelti galvos skausmą, miegas yra antroje vietoje po streso [22]. 2021 m. mokslininkų atliktoje metaanalizėje buvo siekiama išsiaiškinti, ar yra skirtumų tarp sergančių ir nesergančių migrena pacientų subjektyvios miego kokybės, nustatytos naudojant Pitsburgo miego kokybės indeksą, ir įvertinti miego stadijas, naudojant polisomnografiją. Rezultatai parodė, kad suaugusieji, sergantys migrena, skundžiasi prastesne miego kokybe, lyginant su sveikais asmenimis. Taip pat įrodyta, kad sergantiesiems migrena atsiranda ir miego stadijų pokyčiai – sutrumpėja REM (angl. *rapid eye movements*) miego trukmė [23]. Taigi, miego trūkumas gali lemti migrenos priepuolių paūmėjimą.

Ryšys tarp miego ir migrenos yra sudėtingas. Migrena gali sutrikdyti miegą, tai lemia skausmo slenksčio sumažėjimą ir sustiprina galvos skausmo priepuolius. Ankstesniuose tyrimuose nustatyta, kad prasta miego kokybė, įskaitant miego sutrikimus, gali ne tik paūminti, bet ir sukelti migreną [23–25]. Miegas yra būtinas įvairių organizmo homeostatinių funkcijų reguliavimui, įskaitant neseniai atrastą GS, kuri padeda pašalinti įvairias intersticines medžiagas ir skysčius [24, 25]. Sistema veikia per astrociutuose esančius akvoporino-4 kanalus. Sutrikus miegui, GS veikia blogėję. Dėl šios priežasties intersticinis skystis ir susikaupusios medžiagos negali pašalinti, o tai lemia metabolinės pusiausvyros sutrikimą. Be to, įvairūs galvos skausmai taip pat pažeidžia GS, dėl ko pradeda kauptis beta amiloidas (A β), metaloproteinazės, kas padidina miego sutrikimų riziką. Nustatyta, kad sutrumpėjęs lėtųjų bangų miegas yra atvirkščiai proporcingas A β koncentracijai smegenų skystyje [26]. Nors GS vaidmuo vis dar tiriamas, manoma, kad miego metu sistema atlieka CNS veiklos atkuriamąją funkciją, kai pašalinamos būdravimo metu susikaupusios metabolinės medžiagos, o tai gali paaiškinti, kodėl kokybiškas miegas gali retinti galvos skausmo priepuolius [25, 26].

Su migrena susijusių miego sutrikimų yra įvairių, pavyzdžiui, nemiga, obstrukcinė miego apnėja, su miegu susiję somatomotoriniai sutrikimai ir pan. Vienas iš labiausiai su miegu susijusių somatomotorinių sutrikimų yra NKS. Tai somatomotorinis sutrikimas, pasireiškiantis stipriu noru judinti galūnes, ypač ramybėje, dėl nemalonių giliųjų jutimų [4]. NKS lemia suprastėjusią miego kokybę, dėl to gali pasunkėti NKS simptomai [11]. Literatūros duomenimis, NKS simptomai, pasireiškiantys naktį, gali sukelti migrenos priepuolių pasireiškimą kitą dieną [27].

NERAMIŲ KOJŲ SINDROMAS

Epidemiologija ir etiopatofiziologija

NKS serga maždaug 4–29 % visos populiacijos (moterų ir vyrų santykis 2:1) [6]. Šio sindromo etiopatofiziologija dažniausiai nėra aiški, tačiau yra keletas patofiziologinių mechanizmų, sąlygojančių NKS, tokių kaip geležies stoka, sutrikęs dopaminerginis aktyvumas ir genetiniai veiksniai [28, 29]. Dėl sumažėjusios geležies koncentracijos kraujyje pacientams gali išryškėti NKS simptomai [28]. Vaizdiniuose tyrimuose nustatyta, kad sergantys NKS turi padidėjusį dopamino kiekį galvos smegenyse [30]. Genetiniai pokyčiai taip pat turi įtakos NKS atsiradimui. Daugiau nei 60 % pacientų turi bent vieną pirmos eilės giminaitį, sergantį šiuo sindromu. Nors yra įrodytas stiprus genetinis polinkis sirgti šia liga, atskiro geno, kuris lemtų NKS, nėra. Tyrimuose nustatyti 6 skirtingi genai (*MAP2K5*, *BTBD9*, *PTPRD*, *SKOR1*, *MEIS1*, *TOX*), kurių nukleotidų polimorfizmas gali lemti NKS [30, 31]. Patofiziologija iki šiol išlieka neaiški.

Klinika ir diagnostika

NKS yra lėtinė neurologinė liga, sutrikdanti pacientų poilsį ir miegą, dėl to blogėja gyvenimo kokybė. NKS sutrikdo cirkadinį ritmą ir turi išskirtines klinikoines savybes. Simptomai išryškėja vakare ar naktį, palaiptamsi stiprėja, tačiau rytinėmis valandomis išnyksta. Būdingi klinikiniai požymiai atsiranda po ilgesnio galūnių nejudrumo. Pagrindinė išraiška – nenumaldomas noras judinti galūnes spontaniškai arba kaip reakcija į atsiradusią kojų paresteziją. Nemaalonūs pojūčiai sumažėja judinant galūnes ar pradėjus eiti [30, 32]. Dar nėra specialių testų, kurie padėtų greičiau diagnozuoti šį sutrikimą, tad iki šiol diagnozė nustatoma remiantis subjektyviais paciento skundais [30]. Dėl šios priežasties Tarptautinė NKS tyrimų grupė (angl. *International Restless Legs Syndrome Study Group*) pristatė diagnostinius kriterijus [33].

Keli tyrimai parodė, kad žmonės, turintys NKS, gali sirgti ir kitomis neurologinėmis ligomis. Kadangi NKS diagnozuojamas remiantis klinika, anamnezėje svarbu nustatyti gretutines ligas [34]. NKS pasireiškia dažniau pacientams, sergantiems mažiausiai trimis gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip kardiovaskulinės ligos, diabetas, arterinė hipertenzija, depresija ir pan. Esant daugiau susirgimų, NKS diagnozuoti tampa sudėtingiau [28].

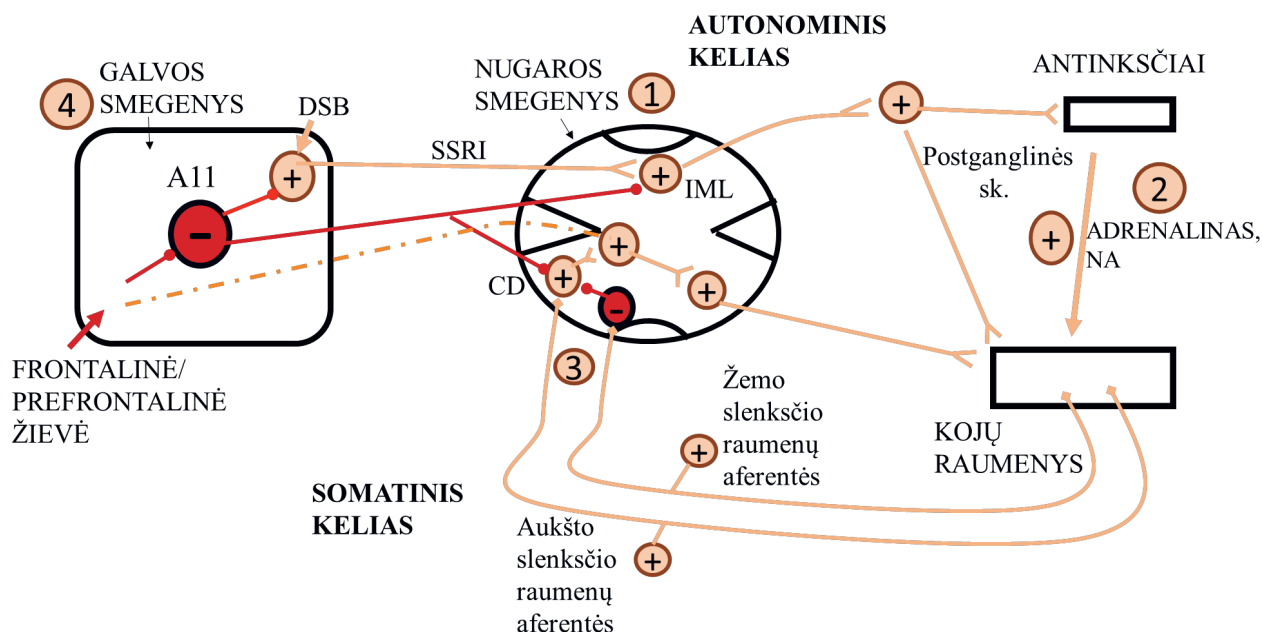
MIGRENA IR NERAMIŲ KOJŲ SINDROMAS

Paplitimas

Dauguma klinikinių, epidemiologinių tyrimų ir jų metaanalizės parodė, kad pacientai, sergantys migrena, dažniau serga ir NKS. Ir atvirkščiai – dauguma pacientų, turinčių NKS, kartu skundėsi migrenos priepuoliais [32–34]. Rezultatai rodo, kad bendras NKS paplitimas tarp sergančiųjų migrena yra 19 %. Sergant migrena, tikimybė sirgti NKS padidėja nuo 1,23 iki 2,65 karto [32, 33]. Kito tyrimo duomenimis, NKS paplitimas yra didesnis tarp sergančiųjų migrena nei nesergančiųjų (17 %, lyginant su 7 %) [10]. Nustatyta, kad didesnis NKS paplitimas yra susijęs su dažnesniu migrenos su aura pasireiškimu [8]. Kitų tyrimų rezultatai parodė, kad NKS simptomai yra stipresni sergantiems migrena, o šių ligų komorbidiškumas lemia sunkesnę pacientų būklę [11, 35]. Remiantis literatūros duomenimis, galima teigti, kad migrena ir NKS gali skatinti vienas kito pasireiškimą [3, 4, 11].

Patofiziologija

Galvos skausmui ir miegui yra būdingos panašios neuroanatomines struktūras, neurocheminiai procesai [28, 36]. Migrenos ir NKS išsivystymo patofiziologija siejama su serotoninerginės ir dopaminerginės sistemų aktyvumu. Pasak Valente ir kt. mokslininkų atliktos studijos, tarp migrena sergančių pacientų, vartojančių serotoninerginį poveikį turinčius vaistus (selektyvius serotonino reabsorbicijos inhibitorius, selektyvius serotonino ir norepinefrino



Pav. A11 branduolio veikimo kelias, esant neramių kojų sindromui

A11 branduolys turi slopinantį poveikį. Dopaminerginis aktyvumas pažymėtas kelyje nuo 1 iki 4. Autonominis kelias – viršuje, somatinis – apačioje. 1) Iš A11 branduolio, esančio pogumburyje, perduodamas tiesioginis slopinantis poveikis tarpiniam šoniniam branduoliui – nucleus intermediolateralis (IML), esančiam nugaros smegenyse. Kita vertus, siūlės branduoliai siunčia aktyvinantį signalą IML branduoliui. Pasikeičia balansas tarp aktyvinančio ir slopinančio poveikio. SSRI stiprina serotoninerinį kelią, dėl to didėja simpatinis aktyvinamasis poveikis. 2) Padidėjus simpatiniam aktyvumui antinksčiuose, išsiskiria didesnis noradrenalino, adrenalino kiekis. Didėja raumens susitraukimo slenktis. 3) Sumažėjus dopaminerginiam slopinamajam poveikiui užpakalinio rago (lot. *cornu dorsalis*) plokštelėje – lamina I (atsakingoje už giliųjų jutimų signalo siuntimą galvos smegenims), perduodamas signalas kylančiosioms aukšto slenksčio raumenų aferentinėms skaiduloms, aktyvuojami proprioreceptoriai raumenyse, slopinamas aukšto slenksčio aferenčių aktyvumas. 4) Sumažėja raumens aktyvumas dėl A11 branduoliui siunčiamų signalų iš sensorinės frontalinės ir prefrontalinės dalių. Adaptuota pagal [48].

Santrumpos: SSRI – selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, IML – intermediolateralinis branduolys, CD – užpakalinis ragas (lot. *cornu dorsalis*), DSB – dorsaliniai siūlės branduoliai, NA – noradrenalinas, Postganglinės sk. – postganglinės skaidulos

inhibitorius, serotonino antagonistus ir reabsorbcijos inhibitorius, triptanus), NKS pasireiškimas buvo dažnesnis [37].

Dopaminas taip pat dalyvauja migrenos patofiziologijoje. Atliktuose tyrimuose nustatyta, kad sergantieji migrena yra jautresni dopaminerginiams vaistams ir, pasireiškus migrenai, matomas atvirkštinis dopamino antagonistų poveikis [35, 38]. Manoma, kad NKS ir migrena yra susiję su A11 dopaminerginiu branduoliu, esančiu pogumburyje (pav.). Šis branduolys reguliuoja neuronų aktyvumą trigeminocervikaliniame komplekse, kuris atsakingas už skausmo impulso perdavimą iš galvos smegenų dangalų ir kaklinės nugaros smegenų dalies į žievę, gumburą bei smegenų kamieną. Taip pat A11 branduolys siunčia slopinančius impulsus į preganglinius simpatinės nervų sistemos neuronus, nugaros smegenų užpakalinius ragus ir žievinį nugaros smegenų laidą. Taigi, esant A11 branduolio funkcijos sutrikimui, padidėja skausmo impulso perdavimas trigeminocervikaliniame komplekse, kartu didėja ir simpatinis aktyvumas nugaros smegenyse. Dėl šios priežasties sukeliama ar pasunkinama migrenos priepuoliai ir pats NKS [4, 38]. Kita galima abiejų sutrikimų priežastis yra smegenų hipersensibilizacija. Tai yra sumažėjusio skausmo slenksčio išraiška, pasireiškianti per dideliu jautrumu skausmui. Hipersensibilizacija skausmui, centrinis

įsijautrinimas ir sensoriniai dirgikliai dalyvauja NKS ir migrenos patofiziologijoje [35].

Migrenos ir NKS patofiziologijai gali turėti įtakos ir geležies stoka. Vertinant geležies įtaką šiems sutrikimams atskirai, įrodyta, kad geležies atsidėjimas galvos smegenų branduoliuose (pvz., raudonajame branduolyje (lot. *nucleus ruber*), blyškiajame kamuolyje (lot. *globus pallidus*), kiaušte (lot. *putamen*) yra susijęs su migrenos priepuolių padidėjimu [30, 31, 36], o geležies trūkumas kraujyje gali lemti NKS atsiradimą [35, 38], tačiau vis dar reikalingi tolesni šios srities tyrimai.

Tiek migrenos, tiek NKS atsiradimą gali predisponuoti ir genetiniai veiksniai. 2016 m. atliktas genetinis tyrimas, kuriame buvo patikrinti šeši lokusai (*MAP2K5*, *PTPRD*, *MEIS1*, *TOX3*, *BTBD9* ir regionas 2p14 chromosomoje). Įrodyta, kad *MEIS1* genas (žinomas kaip vienas iš NKS lemiančių genų) yra susijęs su didesne rizika pacientams, sergantiems migrena, turėti NKS. Pastarųjų metų tyrimų duomenimis, taip pat nustatyta, kad, sergant NKS, dėl tam tikrų haplotipų, esančių *MEIS1* gene, sumažėja jo raiška periferiniuose limfocituose ir smegenų audinyje. Dėl šios priežasties kartu mažėja ir feritino sintezė. Manoma, kad bendrą NKS ir migrenos geležies stokos patofiziologiją gali lemti *MEIS1* [27]. Kitame tyrime buvo ieškota, ar migrena sergantys pacientai turi NKS genetinių rizikos fakto-

Lentelė. Medikamentinis migrenos gydymas ir neramių kojų sindromas [37, 42–48]

Vaistai priepuoliui gydyti	Paprastieji analgetikai ir NVNU	-
	Triptanai	-
	Ilgalaikis sudėtinių analgetikų su kofeinu vartojimas*	+
	Sudėtiniai analgetikai su kofeinu*	-
	Vaistai nuo pykinimo (metoklopramidas)	akatzija
	Benzodiazepinai	-
	Gliukokortikoidai (deksametazonas)	-
Profilaktiniai vaistai	Beta adrenoblokatoriai (propranololis, metoprololis)	-
	Tricikliai antidepresantai (amitriptilinas)	+
	SNRI (venlafaksinas / mirtazapinas / duloksetinas)	++/+++/>+++
	SSRI (escitalopramas / sertalinas / fluoksetinas)**	+++/>++/>++
	Vaistai nuo epilepsijos (topiramatas / valproatai)***	-
	Anti-CGRP monokloniniai antikūnai****	-

* nerekomenduojami

** migrenos prevencijai neturi įrodymų, bet klinikinėje praktikoje dažnai skiriami komorbidiniam nerimui gydyti

*** pavieniai topiramata vartojusių pacientų aprašymai

**** aprašyti 2 atvejai, kai erenumabas ir galkanezumabas sukėlė NKS

+ pasireiškia NKS, - nepasireiškia NKS

Santrumpos: NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, NKS – neramių kojų sindromas, TCA – tricikliai antidepresantai, SNRI – selektyvūs serotonino ir norepinefrino inhibitoriai, SSRI – selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, CGRP – su kalcitonino genu susijęs peptidas.

rių. Rezultatai parodė, kad nebuvo reikšmingo skirtumo tarp turinčiųjų NKS genetinių rizikos veiksnių ir jų neturinčių – abiejų grupių pacientai vienodai dažnai sirgo migrena [39].

Taip pat Yang F. ir kitų mokslininkų tyrime nustatyta, kad pilkosios smegenų medžiagos pakitimai viduriniame kaktiniame vingyje koreliuoja tarp migrenos ir NKS. Nustatyta, kad šie pokyčiai siejasi ir su miego kokybe pacientams, turintiems migreną ir NKS [40]. Taigi, nors ryšys tarp migrenos ir NKS pasireiškimo įrodytas, vienos pagrindinės patofiziologinės grandies tarp šių ligų iki šiol nėra nustatyta.

GYDYMAS SERGANT MIGRENA IR NKS

Migrenos gydymas skirstomas į priepuolių malšinimo ir profilaktinį migrenos gydymą. Sprendimas, kaip pradėti gydyti pacientą, turi būti priimtas atsižvelgiant į daugelį veiksnių, tokių kaip priepuolių dažnis, intensyvumas, atsakas į medikamentinį gydymą ir kiti. Lengvam ir vidutiniam galvos skausmui gydyti vartojami paracetamolis ir nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (diklofenakas, ibuprofenas, ketoprofenas). Kartu gali būti skiriami vaistai nuo pykinimo (metoklopramidas, domperidonas). Jei šis gydymas nėra efektyvus arba iš karto pasireiškia sunkūs galvos skausmo priepuoliai, vartojami triptanai – selektyvūs serotonino agonistai (rizatriptanas, zolmitriptanas, naratriptanas) [5, 41]. Profilaktinis migrenos gydymas turi būti skiriamas atsižvelgiant į daugelį veiksnių, pavyzdžiui: priepuolių dažnį, intensyvumą, atsaką į migrenos priepuolių gydymą, tačiau dažniausiai jis skiriamas tada, kai priepuo-

liai kartojasi bent 4 kartus per mėnesį ar stipriai blogina paciento gyvenimo kokybę. Šiam gydymui dažniausiai taikomi: beta adrenoblokatoriai (propranololis, metoprololis), vaistai nuo epilepsijos (topiramatas, valproinė rūgštis), renino-angiotenzino sistemą veikiančios vaistai (lisinoprilis, kandesartanas). Antro pasirinkimo vaistai: kalcio kanalų blokatoriai (flunarizinas), antidepresantai (amitriptilinas, nortriptilinas, venlafaksinas). Pastaruoju metu profilaktiniam gydymui pradėti taikyti monokloniniai antikūnai – ligai specifinė vaistų klasė [5, 41]. Keliuose tyrimuose nustatyta, kad, vartojant vaistus migrenai gydyti, gali pasireikšti NKS (lentelė) [37, 42–48].

Lietuvoje patvirtinti monokloniniai antikūnai – fremanezumabas, galkanezumabas, blokuojantys CGRP, ir erenumabas, kuris selektyviai prisijungia prie CGRP receptoriaus ir blokuoja jo aktyvumą [5, 49]. Šiuo metu daugėja duomenų apie šių vaistų efektyvumą gydant migreną [50]. Nepaisant to, yra aprašyti du klinikiniai atvejai, kai skiriant profilaktinį gydymą erenumabu (dozė – 140 mg), išsivystė NKS. Vienai pacientei NKS pasireiškė po 1,5 mėn., kitai – praėjus 4 mėn. nuo vartojimo pradžios. Viename iš atvejų NKS simptomai išnyko po 2 mėn., nutraukus vaisto vartojimą, tačiau vėl atsirado pakeitus jį į galkanezumabą. Kitai pacientei, jai pageidaujant, erenumabas nebuvo nutrauktas. Šioms pacientėms, vartojant profilaktinį gydymą, migrenos priepuoliai ryškiai susilpnėjo – nuo >20 galvos skausmo dienų per mėn. iki <5 galvos skausmo dienų per mėn. [42].

Pirmos eilės vaistams NKS gydyti ir simptomams malšinti priskiriami dopaminerginiai vaistai, pavyzdžiui, pramipeksolis, ropiniolis. Šie preparatai skiriami ir Lietuvoje. Alternatyva šiems preparatams gali būti vaistai su levodopa [7]. Kadangi daugumai pacientų taikomas gydymas

gali būti neefektyvus, didžiausias iššūkis yra rasti naujų gydymo metodų. Dėl to turėtų būti įvertinta dažniausiai skiriamų vaistų kombinacija ir jos veiksmingumas. Dopaminerginių vaistų, opioidų ar 2 ligandų deriniai mažomis dozėmis galėtų būti saugesni, efektyvesni ir net pigesni nei jų monoterapija [28]. Pregabalinas, gabapentinas, gabapentino enakarbis, oksikodonas / naloksonas yra efektyvūs antros eilės vaistai, gydant NKS. Deja, nėra tyrimų, rodančių šių vaistų ilgalaikio vartojimo veiksmingumą ir lyginančių šiuos vaistus su dopaminerginių vaistų gydymo efektyvumu [28, 32, 49]. Dėl atliktų tyrimų NKS genetinei etiopatofiziologijai nustatyti, ateityje tikimasi atrasti naujų vaistų derinių [51].

Dėl žinomų bendrų dopaminerginių kelių NKS ir migrenos patofiziologijoje buvo atliktas mažos apimties kliniškinis tyrimas, kuriame tirtas pramipeksolio (dopamino agonisto) poveikis 10 pacientų, sergančių NKS ir migrena. Rezultatai parodė, kad visiems pacientams, įtrauktiems į tyrimą, po vaisto skyrimo NKS simptomai pagerėjo, pusei iš jų kartu sumažėjo ir galvos skausmų. Dopaminerginiai vaistai gali lengvinti ne tik NKS simptomus, bet ir migrenos priepuolius (jei kartu vartojami tricikliai antidepresantai, vaistai nuo epilepsijos) [52]. Šiuo metu patvirtinto bendro NKS ir migrenos gydymo nėra, todėl reikalingi tolesni tyrimai, patikslinantys dopaminerginių vaistų efektyvumą pacientams, sergantiems migrena ir NKS. Dėl minėtos geležies stokos patofiziologijos ir atsižvelgiant į jos koncentraciją kraujyje, kaip papildomam simptomų gydymui galima skirti ir geležies preparatus [28].

IŠVADOS

Remiantis atliktais tyrimais ir jų rezultatais, yra nustatytas ryšys tarp migrenos ir NKS. Šie sutrikimai siejasi daugeliu patofiziologinių kelių, tokių kaip dopaminerginis aktyvumas, geležies trūkumas, genetiniai ir smegenų pilkosios medžiagos pokyčiai. Kadangi migrenos ir NKS komorbiditumas vis dar tyrinėjamas, nėra patvirtinto bendro šių patologijų gydymo. Dėl šios priežasties tolimesniuose perspektyviniuose tyrimuose turi būti įvertintos visos galimos migrenos ir NKS gydymo galimybės.

Literatūra

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Abbfati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *J Headache Pain* 2021; 22(1): 71. <https://doi.org/10.1186/s10194-021-01281-z>
- Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* 2020; 21: 126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>
- Ryliškienė K, Obelienienė D, Vaičienė-Magistris N, et al. Migrenos diagnostika ir gydymas: mokomoji knyga. Vilnius, 2020; 119.
- Acar BA, Acar T, Alagöz AN, et al. Relationship between primary restless legs syndrome and migraine with aura. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 420–6. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2016.06.003>
- Liesienė V, Budrys V, Kaladytė-Lokominienė R, et al. Neramių kojų sindromas: diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos. *Neurologijos seminarai* 2007; 11(3): 187–96.
- Lin GY, Lin YK, Lee JT, et al. Prevalence of restless legs syndrome in migraine patients with and without aura: a cross-sectional, case-controlled study. *J Headache Pain* 2016; 17(1): 97. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0691-0>
- Schürks M, Winter A, Berger K, et al. Migraine and restless legs syndrome: a systematic review. *Cephalalgia* 2014; 34: 777–94. <https://doi.org/10.1177/0333102414537725>
- Wang J, Gao Y, Liu L, et al. The association between migraine and restless legs syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019; 57: 21–9. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.027>
- van Oosterhout WPJ, van Someren EJW, Louter MA, et al. Restless legs syndrome in migraine patients: prevalence and severity. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1110–6. <https://doi.org/10.1111/ene.12993>
- Ghasemi H, Khaledi-Paveh B, Abdi A, et al. The prevalence of restless legs syndrome in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Pain Res Manag* 2020; 2020: 2763808. <https://doi.org/10.1155/2020/2763808>
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
- Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; 17: 954–76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30322-3)
- Polderman TJC, Benyamin B, De Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015; 47: 702–9. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
- Goadsby PJ, Holland PR. Pathophysiology of migraine: an update. *Neurol Clin* 2019; 37: 651–71. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.008>
- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 174–82. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30435-0)
- Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, et al. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci* 2017; 37: 2904–15. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017>
- Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Pathophysiology and therapy of associated features of migraine. *Cells* 2022; 11(17): 2767. <https://doi.org/10.3390/cells11172767>
- Houle TT, Butschek RA, Turner DP, et al. Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache suf-

- ferers. *Pain* 2012; 153: 2432–40. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.08.014>
21. Sandoe CH, Sasikumar S, Lay C, et al. The impact of shift work on migraine: a case series and narrative review. *Headache* 2019; 59: 1631–40. <https://doi.org/10.1111/head.13622>
 22. Pellegrino ABW, Davis-Martin RE, Houle TT, et al. Perceived triggers of primary headache disorders: a meta-analysis. *Cephalalgia* 2018; 38: 1188–98. <https://doi.org/10.1177/0333102417727535>
 23. Stanyer EC, Creeney H, Nesbitt AD, et al. Subjective sleep quality and sleep architecture in patients with migraine: a meta-analysis. *Neurology* 2021; 97: E1620–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012701>
 24. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid. *Sci Transl Med* 2012; 4(147): 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
 25. Yi T, Gao P, Zhu T, et al. Glymphatic system dysfunction: a novel mediator of sleep disorders and headaches. *Front Neurol* 2022; 13: 885020. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.885020>
 26. Brzecka A, Leszek J, Ashraf GM, et al. Sleep disorders associated with Alzheimer's disease: a perspective. *Front Neurosci* 2018; 12: 330. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00330>
 27. Fuh JL, Chung MY, Yao SC, et al. Susceptible genes of restless legs syndrome in migraine. *Cephalalgia* 2016; 36: 1028–37. <https://doi.org/10.1177/0333102415620907>
 28. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol* 2018; 17: 994–1005. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30311-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30311-9)
 29. P. Allen R. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015; 176: 189–402. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.022>
 30. Wijemanne S, Ondo W. Restless legs syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol* 2017; 17: 444–52. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001762>
 31. Dosi C, Figura M, Ferri R, et al. Sleep and headache. *Semin Pediatr Neurol* 2015; 22: 105–12. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2015.04.005>
 32. Kwatra V, Khan MA, Quadri SA, et al. Differential diagnosis and treatment of restless legs syndrome: a literature review. *Cureus* 2018; 10(9): e3297. <https://doi.org/10.7759/cureus.3297>
 33. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria - history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014; 15: 860–73. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>
 34. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1441–60. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.918029>
 35. Suzuki K, Suzuki S, Haruyama Y, et al. Restless legs syndrome is associated with headache-related disabilities in patients with migraine: a prospective 7-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2019; 26: 238–45. <https://doi.org/10.1111/ene.13796>
 36. Nesbitt AD, Leschziner GD, Peatfield RC. Headache, drugs and sleep. *Cephalalgia* 2014; 34: 756–66. <https://doi.org/10.1177/0333102414542662>
 37. Valente M, Janes F, Russo V, et al. Prevalence of restless legs syndrome in migraine patients: a case-control study. Analysis of risk factors for restless legs syndrome in migraine patients. *Headache* 2017; 57: 1088–95. <https://doi.org/10.1111/head.13124>
 38. Yang X, Liu B, Yang B, et al. Prevalence of restless legs syndrome in individuals with migraine: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurol Sci* 2018; 39: 1927–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3527-7>
 39. Szentkirályi A, Völzke H, Hoffmann W, et al. Lack of association between genetic risk loci for restless legs syndrome and multimorbidity. *Sleep* 2016; 39: 111–5. <https://doi.org/10.5665/sleep.5328>
 40. Yang F-C, Chou K-H, Lee P-L, et al. Patterns of gray matter alterations in migraine and restless legs syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6: 57–67. <https://doi.org/10.1002/acn3.680>
 41. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2021; 17: 501–14. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
 42. González-Quintanilla V, Pérez-Pereda S, González-Suárez A, et al. Restless legs-like syndrome as an emergent adverse event of CGRP monoclonal antibodies: a report of two cases. *Cephalalgia* 2021; 41: 1272–5. <https://doi.org/10.1177/03331024211017879>
 43. Korkmaz S, Aksu M. Topiramate induced restless legs syndrome: case report. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2014; 1: 36–7. <https://doi.org/10.4274/jtms.07>
 44. Patatianian E, Claborn MK. Drug-induced restless legs syndrome. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 662–72. <https://doi.org/10.1177/1060028018760296>
 45. Khazaei M, Hosseini Nejad Mir N, Yadrangi Aghdam F, et al. Effectiveness of intravenous dexamethasone, metoclopramide, ketorolac, and chlorpromazine for pain relief and prevention of recurrence in the migraine headache: a prospective double-blind randomized clinical trial. *Neurol Sci* 2019; 40: 1029–33. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03766-x>
 46. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 131–40. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.002>
 47. Sieminski M, Zemojtel L. Acute drug-induced symptoms of restless legs syndrome in an emergency department. *J Clin Sleep Med* 2019; 15(5): 779–80. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7774>
 48. Ferré S, Quiroz C, Guitart X, et al. Pivotal role of adenosine neurotransmission in restless legs syndrome. *Front Neurosci* 2018; 11: 722. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00722>
 49. Profilaktinis migrenos gydymas monokloniniais antikūnais prieš CGRP ir jo receptorių (Lietuvos galvos skausmų specialistų asociacijos rekomendacijos). [Internetinis puslapis]. Neurologijos seminarai. [Žiūrėta 2022-09-05]. Prieiga per internetą: <http://www.neuroseminarai.lt/profilaktinis-migrenos-gydymas-monokloniniais-antikunais-pries-cgrp-ir-jo-receptoriu/>
 50. Dapkutė A, Vainauskienė J, Ryliškienė K. Patient-reported outcomes of migraine treatment with erenumab: results from a national patient survey. *Neurol Sci* 2022; 43: 3305–12. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05861-4>

51. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov Disord* 2018; 33(7): 1077–91. <https://doi.org/10.1002/mds.27260>
52. Suzuki K, Suzuki S, Miyamoto M, et al. Does pramipexole treatment improve headache in patients with concomitant migraine and restless legs syndrome? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2013; 3(0): tre-03-176-4234-1. <https://doi.org/10.5334/tohm.137>

D. Bučaitė, J. Normantas, G. Žemgulytė

MIGRAINE AND RESTLESS LEGS SYNDROME – IS THERE AN ASSOCIATION?

Summary

Migraine and restless legs syndrome are diseases that disturb the normal quality of human life. Moreover, comorbidity of these disorders determines even more difficult condition of the patients. Migraine is a headache that can cause severe throbbing pain, usually on one side of the head, and it is often accompanied by nausea, vomiting, and extreme sensitivity to light and sound. Migraine is one of the reasons that can cause unhealthy sleep, and if sleep is disturbed, this leads to the provocation of migraine attacks. Sleep disorders have various clinical manifestations, one of which is restless legs syndrome. It is a neurosensory impair-

ment which is characterized by an unrelenting urge to move the legs that occurs or worsens at rest. For this reason, patients may complain of impaired sleep. Although the relationship between migraine and restless legs syndrome and their pathogenesis is not fully understood, current research suggests that these diseases may be related. People with restless legs syndrome are 1.23 to 2.65 times more likely to develop migraine attacks. It is believed that the occurrence of both diseases is determined by several pathophysiological factors, such as the activity of the dopaminergic system, iron deficiency, genetic predisposition, and changes in the gray matter of the brain. Although the association between restless legs syndrome and migraine is being investigated, the predominant pathophysiological link has not yet been established. Separate treatment of these diseases has been known for a long time. The principle of migraine treatment is to suppress pain and reduce the frequency of attacks. Treatment for restless legs syndrome is based on the relief of symptoms. Unfortunately, a common treatment for both diseases in relation to each other has not yet been approved. Because of the similar pathophysiology of these disorders, drugs that affect the dopaminergic system (e.g., pramipexole) are currently being investigated in order to relieve the symptoms of restless legs syndrome and migraine attacks.

Keywords: restless legs syndrome, migraine, sleep disorders, lymphatic system.

Gauta:
2022 09 12

Priimta spaudai:
2022 11 18