

# Migrenowe bóle głowy i ból o cechach neuropatycznych: schorzenia współistniejące u chorych na stwardnienie rozsiane

Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: Comorbid conditions in patients with multiple sclerosis

Pain 154 (2013) 2691-2699

Xavier Moisset<sup>1,2</sup>, Lemlih Ouchchane<sup>3,4</sup>, Nathalie Guy<sup>1,2</sup>, Dimitri J. Bayle<sup>1</sup>, Radhouane Dallel<sup>1,5</sup>, Pierre Clavelou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clermont Université, Université d'Auvergne, Neuro-Dol; Inserm U1107, Douleur Trigéminal et Migraine, Faculté de chirurgie dentaire, Clermont-Ferrand F-63000, France, <sup>2</sup>Clermont Université, Université d'Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Service de Neurologie, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand F-63000, France; <sup>3</sup>Clermont Université, Université d'Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Service de Biostatistiques, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand F-63000, France; <sup>4</sup>Clermont Université, Université d'Auvergne, UMR 6284 Uda-CNRS, ISIT, Science de l'Image pour Techniques Interventionnelles, Clermont-Ferrand F-63000, France, <sup>5</sup>Clermont Université, Université d'Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Service d'Odontologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand F-63000, France

**ABSTRACT:** We conducted a postal survey to assess the prevalence and characteristics of neuropathic pain and migraine in a cohort of multiple sclerosis (MS) patients. Of the 1300 questionnaires sent, 673 could be used for statistical analysis. Among the respondents, the overall pain prevalence in the previous month was 79%, with 51% experiencing pain with neuropathic characteristics (NCs) and 46% migraine. MS patients with both migraine and NC pain (32% of the respondents) reported more severe pain and had lower health-related quality of life than MS patients with either migraine or NC pain. Pain intensity in MS patients with migraine was moderate (6.0±0.1). Migraine was mostly episodic, but headaches were occurring on P15 days per month in 15% of those with migraine. MS patients with migraine were younger and had shorter disease durations than those with NC pain. NC pain was most often located in the extremities, back and head, and was frequently described as tingling and pins-and-needles. The intensity of NC pain was low to moderate (4.9±0.1), but positively correlated with the number of painful body sites. Nonetheless, patients with NC pain were more disabled (with a higher Expanded Disability Status Scale and pain interference index) than patients with migraine. Migraine, but not NC pain, was associated with age, disease duration, relapsing-remitting course, and interferon-beta treatment. This suggests that NC pain and migraine are mediated by different mechanisms. Therefore, pain mechanisms that specifically operate in MS patients need to be characterized to design optimal treatments for these individuals.

**KEYWORDS:** Headache • Migraine • Multiple sclerosis • Neuropathic pain • Pain

**STRESZCZENIE:** Przeprowadziliśmy listowne badanie kwestionariuszowe w celu oceny częstości występowania i charakterystyki bólu neuropatycznego i migreny w kohorcie chorych na stwardnienie rozsiane (SR). Spośród wysłanych 1300 kwestionariuszy 673 nadawało się do analizy statystycznej. Ogólna częstość występowania bólu u respondentów w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie wyniosła 79%; 51% badanych odczuwało ból o cechach neuropatycznych (BN), a 46% – ból migrenowy. Chorzy odczuwający zarówno ból migrenowy jak i BN (32% respondentów) zgłaszali większe natężenie bólu i gorszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia niż pacjenci ze SR odczuwający tylko jeden z tych bólów. Natężenie bólu u chorych na SR i migrenę było umiarkowane ( $6,0 \pm 0,1$ ). Migrena w większości przypadków miała charakter epizodyczny, ale u 15% osób z migreną bóle głowy występowały  $\geq 15$  dni w miesiącu. Chorzy na SR i na migrenę byli młodszy i chorowali krócej niż pacjenci z BN. Ból o charakterze neuropatycznym najczęściej umiejscowiony był w kończynach, plecach i głowie; często opisywany był jako mrowienie lub kłucie. Nasilenie BN było małe lub umiarkowane ( $4,9 \pm 0,1$ ) ale korelowało z liczbą objętych bólem części ciała. Niemniej jednak pacjenci z BN byli bardziej niesprawni (mili większą punktację w *Expanded Disability Status Scale* i w *Pain Interference Index*) niż pacjenci z migreną. W przeciwieństwie do BN, migrena była powiązana z wiekiem, czasem trwania choroby, postacią nawracająco-zwalniająca choroby oraz z leczeniem interferonem beta. Wskazuje to na odrębne mechanizmy BN i migreny. W związku z tym wydaje się konieczne scharakteryzowanie mechanizmów bólu, które działają swoiście u chorych na SR w celu opracowania optymalnego leczenia tych pacjentów.

**SŁOWA KLUCZE:** Ból głowy • Migrena • Stwardnienie rozsiane • Ból neuropatyczny • Ból

## WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (SR) jest najczęstszą przewlekłą chorobą powodującą niesprawność neurologiczną u młodych dorosłych. Wśród wielu dolegliwości i rodzajów niesprawności związanych ze SR, ból przewlekły wydaje się dość częsty – szacunkowa częstość występowania bólu w którymkolwiek momencie choroby waha się od 40 do 92% i zależy od metody wyboru pacjentów i sposobu zbierania danych [20, 35, 36, 43]. W niedawnej metaanalizie oszacowano całościową częstość występowania bólu na 63% [15]. Ból związany ze SR można podzielić na trzy główne kategorie: ból neuropatyczny (stały lub okresowy), ból mięśniowo-szkieletowy (tzn. bolesne kurcze toniczne, ból wtórny do spastyczności, ból związany z poruszaniem się na wózku) oraz bóle głowy [35]. Częstość występowania i znaczenie tych trzech kategorii bólu różnią się w zależności od badania. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa do najczęstszych swoistych zespołów bólowych u chorych na SR należą bóle o cechach neuropatycznych oraz bóle głowy [15]. Niemniej jednak w żadnym badaniu nie sprawdzono właściwie współwystępowania tych dwóch jednostek klinicznych. Częstość występowania bólu głowy ogólnie, a migreny w szczególności, jest większa wśród chorych na SR niż w populacji ogólnej – kilku autorów podaje, że bóle głowy występują u 50% chorych na SR [11, 15, 34, 38]. Szacunkowa zapadalność na zdefiniowaną ściśle migrenę wynosi u chorych na SR 21-35%, a zatem jest 2,6-krotnie większa niż w populacji ogólnej [35, 37]. Częstość występowania ośrodkowego bólu neuropatycznego u chorych na SR oszacowano na 30% – są to neuropatyczny ból kończyn(y) (7,1-52,8%), objaw Lhermitte'a (9,7-25,0%) oraz nerwoból trójdzielnny (2,0-6,0%) [15]. A zatem częstość występowania

bólu o cechach neuropatycznych również jest większa (pięciokrotnie) u chorych na SR w porównaniu z populacją ogólną [6]. U poszczególnych chorych na SR rozmaite dolegliwości lub zespoły bólowe [26, 32] mogą występować w obrębie więcej niż jednego obszaru ciała [1, 36, 39, 46]. Nie wiadomo jednak, jak powiązane są ze sobą te odrębne dolegliwości i zespoły bólowe, jak ewoluują wraz z czasem trwania choroby ani jaki jest ich wpływ na chorych ze SR. Informacje na temat epidemiologii i charakterystyki bólu wśród chorych na SR we Francji są ograniczone [7]. Celem bieżącego badania z użyciem listownego kwestionariusza było określenie częstości występowania i charakterystyki klinicznej bólu, ze szczególnym uwzględnieniem bólu głowy i bólu o cechach neuropatycznych, w dobrze określonej dużej grupie francuskich chorych na SR. Główna hipoteza zakładała, że migrena i ból o cechach neuropatycznych nie są od siebie niezależne. Ostatecznym celem była ocena powiązań między tymi dwoma rodzajami bólu oraz ich wpływu na jakość życia, a także zbadanie czynników związanych z ich obecnością i nasileniem u chorych na SR.

## METODY

### Uczestnicy badania

Badanie kwestionariuszowe przeprowadzono wśród członków sieci pacjentów z SR w Auvergne, która jest obszarem administracyjnym w centralnej części Francji. Stowarzyszenie to utworzono w roku 2003, a baza danych powstała w 2004 roku. Pacjenci mogą dołączyć do stowarzyszenia tylko wówczas, jeżeli rozpoznanie SR postawił u nich neurolog (wykluczone jest rozpoznanie opisane przez członka rodziny lub samego pacjenta). W chwili, w której przeprowa-

dzano badanie (luty 2011 roku) pacjenci z odosobnionym zespołem klinicznym nie mogli przyłączyć się do stowarzyszenia. Baza danych stowarzyszenia pacjentów zawiera informacje demograficzne, datę rozpoznania oraz datę wystąpienia pierwszych objawów choroby (początek SR). Baza danych przeglądana jest co roku w celu sprawdzenia, czy pacjenci żyją, i czy ich dane adresowe oraz numery telefonów są nadal aktualne. Europejska Baza Danych Stwardnienia Rozsianego (*European Database for Multiple Sclerosis*) została utworzona w 1990 i jest wykorzystywana w Auvergne od 2003 roku. Baza danych jest uzupełniana wyłącznie przez klinicystów i jest wykorzystywana do klinicznej obserwacji pacjentów. Wykorzystuje się ją do zbierania danych na temat punktacji w Rozszerzonej Skali Niepełności (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) w odniesieniu do leczenia modyfikującego przebieg choroby i przebiegu choroby. Dane każdego pacjenta są weryfikowane podczas każdej wizyty kontrolnej. W analizach prowadzonych w ramach bieżącego badania uwzględniono najświeższe dane odnoszące się do każdego pacjenta. Wymienione dwie bazy danych są niezależne, a ich prowadzenie zostało zaakceptowane przez Narodową Komisję Przetwarzania Danych i Wolności Obywatelskich zgodnie z prawem francuskim. Bieżące badanie zostało zaakceptowane przez miejscową komisję etyczną.

## Kwestionariusz

Kwestionariusz wysłano do wszystkich 1300 członków stowarzyszenia w lutym 2011 roku. Do każdego kwestionariusza dołączono list przewodni, w których zaproszono pacjentów do wzięcia udziału w badaniu. Dla zapewnienia możliwie największego odsetka odpowiedzi kwestionariusz celowo uproszczono i zaprojektowano w taki sposób, aby jego wypełnienie zajęło poniżej 10 minut. Pierwsze pytanie brzmiało: „Czy obecnie lub w ciągu ostatniego miesiąca odczuwał(a) Pan(i) ból lub ból głowy?” Reszta kwestionariusza odnosiła się tylko do uczestników, którzy odpowiedzieli twierdząco na to pytanie. Każdy kwestionariusz przesłano wraz z ofrankowaną kopertą zwrotną; poinformowano wyraźnie, że osoby, które odpowiedziały „nie” na pierwsze pytanie, powinny odesłać kwestionariusz bez wypełniania kolejnych stron. Kwestionariusz wysłano do każdego pacjenta jednorazowo (nie wysyłano przypomnień). Pierwsza część kwestionariusza dotyczyła identyfikacji migreny i powtarzała kryteria diagnostyczne migreny zawarte w drugim wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD) (kategoria 1.1 dla migreny bez aury) [47]. Kwestionariusz ten jest podobny do wypełnianego samodzielnie kwestionariusza wykorzystanego już wcześniej w badaniach ankietowych we Francji, który poddano walidacji względem wywiadów prowadzonych osobiście przez doświadczonych neurologów w celu rozpoznania pewnej i prawdopodobnej migreny (wcześniej „zaburzeń migrenowych”) [29]. Prawdopodobną migrenę (kategoria 1.6.1 dla prawdopodobnej migreny bez aury) identyfikowano jako napady migrenowe spełniające wszystkie, poza jednym, kryteria diagnostycz-

ne migreny bez aury. W załączniku do poprawionej w 2006 roku wersji ICHD-2 (ICHD-2R) zaproponowano nowe kryteria [21]. Migrena przewlekła (A1.5.1) cechuje się występowaniem  $\geq 15$  dni z bólem głowy w miesiącu w ciągu co najmniej 3 miesięcy; ból głowy ma te same cechy charakterystyczne co migrena bez aury przez co najmniej 8 z tych 15 dni przy braku nadużywania leków [41]. W bieżącym badaniu chorzy na migrenę (1.1), którzy mieli ból głowy przez  $\geq 15$  dni w miesiącu byli traktowani jako osoby z migreną przewlekłą. Badani odpowiadali na dwa pytania (zawierające 7 elementów) z kwestionariusza DN4 dotyczące charakterystyki odczuwanego bólu [5]. Za odpowiedź twierdzącą w ocenie poszczególnych elementów przyznawano 1 punkt, a za odpowiedź przeczącą – 0 pkt. Całkowitą punktację obliczano przez zsumowanie oceny 7 elementów. Osoby, u których całkowita punktacja wyniosła  $\geq 3$  traktowano jako osoby odczuwające ból o cechach neuropatycznych [5]. Początkowo walidacji poddano kwestionariusz DN4 wypełniany przez lekarza. Przeprowadzono uzupełniającą walidację kwestionariusza – wyniki uzyskiwane poprzez samodzielne wypełnianie kwestionariusza i te, które uzyskiwał lekarz wypełniający kwestionariusz w odniesieniu do każdego z 7 elementów wykazywały doskonałą spójność (współczynniki k z 95% przedziałem ufności (CI) wyniosły od 0,82 do 0,95;  $P < 0,001$ ). Wypełniany samodzielnie kwestionariusz DN4 cechował się czułością 81,6% oraz swoistością 85,7% dla punktu odcięcia wynoszącego 3 z 7 możliwych; wartości te były zbliżone do obserwowanych w początkowym badaniu z wykorzystaniem kwestionariusza wypełnianego przez lekarza [6]. Wypełniany samodzielnie *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* oraz 7-elementowy DN-4 to dwa kwestionariusze najczęściej stosowane w rozpoznawaniu bólu neuropatycznego. Mają podobną czułość i swoistość – oba poddano walidacji w odniesieniu do samodzielnego wypełniania. Wybraliśmy DN-4 ponieważ był poddany walidacji we Francji i ponieważ wykorzystujemy go w codziennej praktyce. Ponadto w innym dużym badaniu przeprowadzonym we Francji stosowano ten sam kwestionariusz, co umożliwiło porównywanie wyników [6]. Wykorzystaliśmy wyniki badania Bouhassiry i wsp. [6], w którym oceniano częstość występowania bólu o cechach neuropatycznych w populacji ogólnej jako historycznej grupie kontrolnej. U pacjentów z bólem o cechach neuropatycznych porównaliśmy wykorzystanie 7 deskryptorów bólu za pomocą testu  $\chi^2$  (porównanie proporcji teoretycznych i obserwowanych, test dwustronny). Za istotną statystycznie dla tego testu przyjęliśmy wartość  $P < 0,001$ . Do oceny natężenia bólu i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie wykorzystano krótką wersję Krótkiego Inwentarza Bólu (*Brief Pain Inventory*) [8]. Wyniki czterech punktacji natężenia bólu łączono we Wskaźnik Natężenia Bólu (*Pain Severity Index, PSI*), a punktację siedmiu elementów składających się na ocenę zakłócania przez ból codziennych czynności łączono we Wskaźnik Zakłócania Czynności Przez Ból (*Pain Interference Index, PII*). Wykorzystano również punktację w Skali Myślenia Katastroficznego o Bólu wg Sullivana (*Sullivan Pain Catastrophizing Scale*) [44].

## Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem testu  $\chi^2$  Pearsona (lub, w razie potrzeby, dokładnego testu Fishera) do oceny zmiennych jakościowych oraz współczynnika korelacji Pearsona do oceny powiązań między zmiennymi ilościowymi. Do porównania binarnych charakterystyk zmiennych ilościowych wykorzystaliśmy test *t*-Studenta lub, w razie potrzeby, test Welcha (w przypadku niejednorodności wariancji). W odniesieniu do niektórych dychotomicznych zmiennych o szczególnym znaczeniu, takich jak obecność lub nieobecność bólu lub bólu o cechach neuropatycznych stworzono proste modele logistyczne z wykorzystaniem tych zmiennych jako zmiennych zależnych, szacując OR i ich 95% przedziały ufności w odniesieniu do binarnych zmiennych niezależnych (w tym poddanych dychotomizacji zmiennych ilościowych). W odniesieniu do 95% CI przyjęto, że zmienne mają rozkład normalny ze względu na wystarczająco dużą wielkość próby ( $Np$  i  $N(1 - p) \gg 5$ ) [14]. Przeprowadzono również analizy wielokrotnej regresji logistycznej w celu równoczesnego uwzględnienia kilku zmiennych objaśniających (wieku, płci, wieku w momencie wystąpienia pierwszych objawów SR, czasu od początku objawów SR oraz punktacji EDSS). Zgodnie z propozycjami niektórych statystyków zdecydowaliśmy się na podanie wszystkich poszczególnych wartości *P* i CI bez dokonywania jakichkolwiek matematycznych korekt w odniesieniu do wielokrotnych porównań dwóch zmiennych [40]. W porównaniach dotyczących 3 zmiennych prowadziliśmy najpierw jednokierunkową analizę wariancji, a jeżeli jej wyniki były istotne statystycznie, przeprowadziliśmy dodatkową analizę uwzględniającą mnogie porównania (test istotnej różnicy Tukeya) w celu uszczegółowienia różnic pomiędzy >2 zmiennymi przy utrzymywaniu granicy błędów I rodzaju na poziomie 5% dla całej rodziny porównań. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono w programie SAS (wersja 9.3, SAS Institute, Cary, NC) przy założeniu, że ryzyko popełnienia błędów I rodzaju wynosi najwyżej 5%.

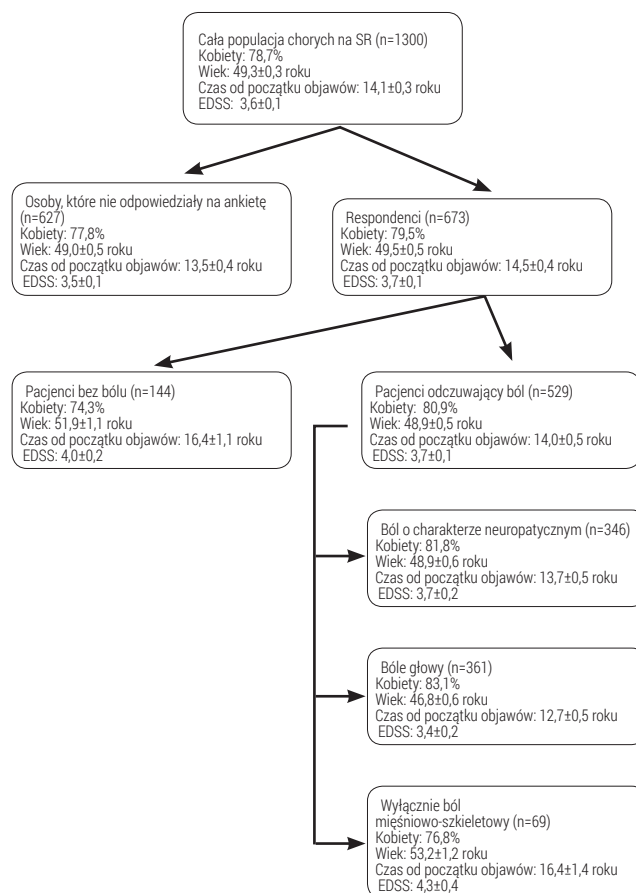
## WYNIKI

Spośród wysłanych 1300 kwestionariuszy otrzymano z powrotem 681 (52,4%; 95% CI:49,7-55,1%) a 673 (tzn. 98,8% odesłanych) można było poddać ocenie. Grupa osób, które wypełniły i odesłały kwestionariusz nie różniła się pod względem zmiennych demograficznych od osób, które nie odpowiedziały na kwestionariusz. W sumie 529 osób zgłaszało występowanie bólu (Ryc. 1, schemat blokowy), co daje częstość występowania bólu wynoszącą 78,6% (95% CI:75,5-81,7%). Pacjenci odczuwający ból nie różnili się istotnie od pacjentów bez bólu pod względem proporcji płci, czasu od początku objawów, ani średniej punktacji EDSS. Pacjenci odczuwający ból byli istotnie młodszy od osób bez bólu. Spośród 529 pacjentów zgłaszających ból, 361 respondentów zgłaszało występowanie bólów głowy (53,6%) (95% CI:49,9-57,4%). Łącznie 489

osób zgłaszało ból inny niż ból głowy, a wśród nich 346 osób zgłaszało ból o cechach neuropatycznych (51,4% respondentów; 95% CI:47,6-55,2%). Pacjenci z pierwotnie postępującą postacią SR nie różnili się od pacjentów z wtórnie postępującą postacią SR pod względem częstości występowania bólu, bólów głowy lub bólu o cechach neuropatycznych, dlatego wszystkie wyniki podawano jako dotyczące postaci nawracająco-zwalniającej SR lub pozostałych postaci łącznie.

## Ból o cechach neuropatycznych

W bieżącym badaniu stwierdziliśmy, że ból o cechach neuropatycznych nie wiązał się z wiekiem, płcią, ani czasem od początku choroby (Tab. 1). Średnie natężenie bólu mierzone wzrokową skalą analogową wyniosło  $4,9 \pm 0,1$ , a 36,8% respondentów odczuwało ból o cechach neuropatycznych o umiarkowanym lub dużym natężeniu ( $\geq 4/10$ ). Pacjenci z bólem o cechach neuropatycznych zgłaszali ból o większym natężeniu. Chorzy na SR, którzy odczuwali ból o cechach neuropatycznych, używali szczególnie często dwóch deskryptorów bólu, tzn. określeń „kłucie” oraz „mrowienie”. Liczba części ciała objętych bólem była większa



**Rycina 1** Główne cechy charakteryzujące kohortę i różne podgrupy (BN – ból o cechach neuropatycznych). Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnią±błąd standardowy średniej (SEM)

u pacjentów zgłaszających ból o cechach neuropatycznych – 58% zgłaszało ból w  $\geq 3$  miejscach, a 61% zgłaszało ból w obu kończynach górnych i dolnych. Liczba miejsc objętych bólem korelowała wprost z PSI i PII (odpowiednio  $r=0,34$ ;  $P<0,001$  oraz  $r=0,22$ ;  $P<0,001$ ). PSI i PII korelowały ze sobą ( $r=0,58$ ;  $P<0,001$ ). Liczba miejsc objętych bólem korelowała ujemnie z wiekiem ( $r=0,12$ ;  $P=0,008$ ). Negatywny wpływ bólu na codzienne czynności był istotnie większy dla bólu o cechach neuropatycznych; dotyczyło to zwłaszcza nastroju i snu ( $P=0,01$ ). Punktacja myślenia katastroficznego związanego z bólem była większa u pacjentów z bólem o cechach neuropatycznych ( $P<0,001$ ). Migrena również występowała częściej u pacjentów z bólem o cechach neuropatycznych ( $P<0,001$ ). Co ciekawe, jedynie 78 z 346 pacjentów zgłaszających ból o cechach neuropatycznych otrzymywało recepty na leki działające swoiście w bólu neuropatycznym (59 – leki przeciwpadaczkowe, 20 – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, 7 – wenlafaksynę i 5 – duloksetynę; niektóre z tych osób otrzymywały zarówno lek przeciwpadaczkowy jak i przeciwdepresyjny), podczas gdy inni otrzymywali leki z trójstopniowej drabiny leków przeciwbólowych Światowej Organizacji Zdrowia, benzodiazepiny lub leki zmniejszające spastyczność (Tab. 2). Niektórzy pacjenci nie przyjmowali żadnych leków, ale stosowali fizjoterapię, relaksację lub hipnozę. W sumie 248 pacjentów zgłaszających ból o cechach neuropatycznych miało punktację w PSI  $\geq 4$ . Siedemdziesięcioro spośród nich (28%) otrzymywało swoiste leki.

## Bóle głowy

Pacjenci zgłaszający bóle głowy ( $n=361$ , Tab. 3) byli istotnie młodsi niż inni respondenci ( $P<0,001$ ) i cechowali się krótszym czasem od początku objawów choroby ( $P=0,004$ ). Wśród nich 179 osób (26,6%; 95% CI:23,3-29,9%) spełniało wszystkie kryteria rozpoznania migreny wg *International Headache Society* (IHS), spełniło zatem kryteria pewnego rozpoznania migreny, a 130 (19,3%; 95% CI:16,3-22,3%) spełniło wszystkie, z wyjątkiem jednego, kryteria migreny i wypełniło definicję prawdopodobnej migreny. Proporcja płci była podobna wśród pacjentów z migreną i bez niej. Pacjenci z migreną byli młodsi, cechowali się krótszym czasem trwania choroby i częściej mieli postać nawracająco-zwalniającą SR. Pacjenci z migreną zgłaszali bóle głowy o umiarkowanym natężeniu ( $6,0\pm 0,1$ ), a 15% pacjentów z pewną migreną doświadczało bólów głowy przez  $\geq 15$  dni w miesiącu (3,9% wszystkich respondentów). Bóle głowy występujące przez  $\geq 15$  dni w miesiącu są traktowane jako migrena przewlekła pod warunkiem, że nie występuje nadużywanie leków; w tym drugim przypadku rozpoznaje się ból głowy związany z nadużywaniem leków (8.2 w klasyfikacji IHS). Kluczowy jest fakt częstego i regularnego przyjmowania leku, tzn. przez co najmniej 2 dni w każdym tygodniu. Kwestionariusz zawierał pytania dotyczące rodzajów leków (np. kodeina lub leki zawierające kofeinę), ale nie obejmował niestety informacji na temat częstości przyjmowania ani ilości stoso-

**Tabela 1.** Pacjenci z bólem umiejscowionym poza głową, niezależnie od tego, czy miał on cechy neuropatyczne, czy nie

	Pacjenci z BN (n=346)	Pacjenci bez BN (n=143)	Iloraz szans (95% CI)	Wartość P
Punktacja w DN-4 $\pm$ SD	4,5 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,1		<0,001
Kobiety, % (n)	81,8 (283)	77,6 (111)	1,18 (0,75-1,85)	0,284
Wiek $\pm$ SD, lata	48,9 $\pm$ 0,6	50,7 $\pm$ 1,1		0,162
Czas od początku choroby $\pm$ SD, lata	13,7 $\pm$ 0,5	15,3 $\pm$ 0,9		0,122
NZSR, %	73,4	67,2		0,260
<b>Pain Severity Index</b> , /10 $\pm$ SD	4,9 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,2	1,28 (0,83-1,96)	<0,001
Deskryptory bólu, %				
Palenie	59,7	16,2	7,69 (4,67-12,59)	<0,001
Bolesne zimno	44,9	12,0	6,00 (3,46-10,39)	<0,001
Prąd elektryczny	72,2	29,6	6,18 (4,02-9,50)	<0,001
Mrowienie	83,2	28,2	12,62 (7,95-20,02)	<0,001
Kłucie	61,2	4,2	35,69 (15,32-83,15)	<0,001
Swędzenie	33,9	7,0	6,77 (3,43-13,38)	<0,001
Drętwienie	89,9	49,3	9,11 (5,64-14,72)	
Umiejscowienie bólu, %				
Głowa	38,3	17,3	2,99 (1,83-4,89)	<0,001
Szyja/ramiona	34,6	14,4	3,16 (1,87-5,33)	<0,001
Kończyna górna	68,0	34,5	4,07 (2,68-6,17)	<0,001
Klatka piersiowa	11,2	1,4	8,70 (2,07-36,53)	<0,001
Brzuch	12,1	6,5	2,00 (0,94-4,22)	0,071
Pleczy	43,8	35,3	1,44 (0,96-2,16)	0,080
Kończyna dolna	88,5	75,5	2,55 (1,53-4,25)	<0,001
$\geq 3$ umiejscowienia, % (n)	58,2 (202)	18,9 (27)	7,89 (4,96-12,53)	<0,001
<b>Pain Interference Index</b> , /10 $\pm$ SD	5,6 $\pm$ 0,2	4,9 $\pm$ 0,3		0,028
Punktacja EDSS $\pm$ SD	3,7 $\pm$ 0,1	3,8 $\pm$ 0,2		0,365
Migrena, % (n)	62,0 (215)	42,7 (61)		<0,001
Myślenie katastroficzne, /52 $\pm$ SD	24,5 $\pm$ 0,7	20,0 $\pm$ 1,1	6,62 (3,40-10,85)	<0,001

CI – przedział ufności; BN – ból o cechach neuropatycznych; EDSS – *Expanded Disability Status Scale*; NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane.

Tabela 2. Stosowane leczenie

Leczenie	Migrena + BN (n=215)	BN bez migreny (n=131)	Migrena bez BN (n=94)	Bez migreny i bez BN (n=89)	Prawdopodobna migrena $\geq 15$ dni/miesiąc (n=45)
Pierwszy szczebel drabiny					
Paracetamol	135	59	48	28	30
NLPZ	46	14	13	8	12
SLPZ	4	1	0	1	1
Nefopam	1	0	0	2	1
Drugi szczebel drabiny					
Tramadol	20	6	4	5	8
Kodeina	0	1	0	0	0
Opium z kofeiną	8	1	0	0	4
Dekstropropoksyfen	7	6	4	1	0
Trzeci szczebel drabiny					
Morfina/fentanyl/oksykodon	3	0	0	1	1
Leki przeciwdepresyjne	23	17	1	6	6
Leki przeciwpadaczkowe	34	25	6	10	5
Swoiste leczenie napadów migreny					
Tryptany	8	1	3	0	1
Dihydroergotamina	4	0	0	1	2
Leki zmniejszające spastyczność (baklofen, dantrolen)	15	21	2	12	3

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SLPZ – steroidowe leki przeciwzapalne; BN – ból o cechach neuropatycznych

Tabela 3. Pacjenci z migreną (pewną lub prawdopodobną) lub bez niej w całej grupie chorych odczuwających ból

	Migrena (n=309)	Bez migreny (n=309)	Wartość P
Kobiety, % (n)	83,5 (258)	77,3 (170)	0,073
Wiek $\pm$ SD, lata	46,2 $\pm$ 0,7	52,7 $\pm$ 0,7	<0,001
Czas od początku choroby $\pm$ SD, lata	12,1 $\pm$ 0,5	16,6 $\pm$ 0,7	<0,001
NZSR, %	78,8	61,7	<0,001
Ból głowy, /10, $\pm$ SD	6,0 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	<0,001
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu $\pm$ SD	8,4 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,3	<0,001
Przewlekły ból głowy (>14 dni/miesiąc), % (n)	14,6 (45)	1,8 (4)	<0,001
$\geq 3$ umiejscowienia bólu, % (n)	40,5 (125)	47,3 (104)	0,118
Punktacja EDSS $\pm$ SD	3,3 $\pm$ 0,1	4,1 $\pm$ 0,2	<0,001
<i>Pain Interference Index</i> , /10 $\pm$ SD	5,4 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2	0,464
Myślenie katastroficzne, /52 $\pm$ SD	24,3 $\pm$ 0,8	20,9 $\pm$ 0,8	0,002
Ból o cechach neuropatycznych (DN-4 $\geq 3/7$ ), %	69,6	59,7	0,019
Leczeni interferonem beta, % (n/dostępne dane)	35,0 (69/197)	24,8 (38/153)	0,040

EDSS – *Expanded Disability Status Scale*; NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane.

wanych leków. Nie możemy zatem wnioskować, czy niektórzy pacjenci rzeczywiście spełnili kryteria rozpoznania bólów głowy związanych z nadużywaniem leków. Liczba miejsc objętych bólem nie różniła się pomiędzy chorymi z migreną i bez niej. Punktacja EDSS była istotnie mniejsza u osób z migreną. Ból o cechach neuropatycznych występował istotnie częściej u pacjentów z migreną. Stwierdzano tendencję do częstszego występowania migreny u pacjentów przyjmujących interferon beta (Tab. 3). Regresje logistyczne wykonane wśród wszystkich respondentów wykazały, że młodszy wiek wiązał się z występowaniem bólów głowy (OR<sub>1-2</sub>=4,98; 95% CI:2,44-10,10; OR<sub>1-3</sub>=5,85; 95% CI:2,87-11,90; porównanie odpowiednio pierwszego i drugiego oraz pierwszego i trzeciego tercyla) oraz migreny (OR=3,11; 95% CI:1,68-5,78). Nawracająco-zwalniający przebieg SR wiązał się wyłącznie z migreną (OR=1,91; 95% CI:1,12-3,26). Dwadzieścioro czworo z 309 pacjentów (tzn. 7,8%) z pewną migreną stosowało leczenie profilaktyczne (13 – amitryptylinę, 4 – dihydroergotaminę, 3 – pro-

pranolol, 3 – topiramata i 1 – indoraminę). Bardzo niewielu pacjentów otrzymywało optymalne leczenie doraźne napadów migreny. Tylko 59 pacjentów przyjmowało niesteroidowe leki przeciwzapalne, a 11 – tryptany (odpowiednio 19,1% oraz 3,6%). Wszyscy ci pacjenci znajdowali się w grupie 274 osób, u których natężenie bólów głowy oceniane było na >4/10. Wśród pacjentów z prawdopodobną migreną  $\geq 15$  dni w miesiącu niektórzy prawdopodobnie mieli bóle głowy związane z nadużywaniem leków. Stosowane przez pacjentów leki przeciwbólowe wymieniono w tabeli 2.

### Choroby współistniejące

Oba rodzaje bólu, tzn. migrena i ból o cechach neuropatycznych występowały jednocześnie u 32% pacjentów (Tab. 4). Aby upewnić się, że wielkość próby była wystarczająca, przeprowadziliśmy retrospektywne oszacowanie mocy badania. W naszym badaniu częstość występowania migreny

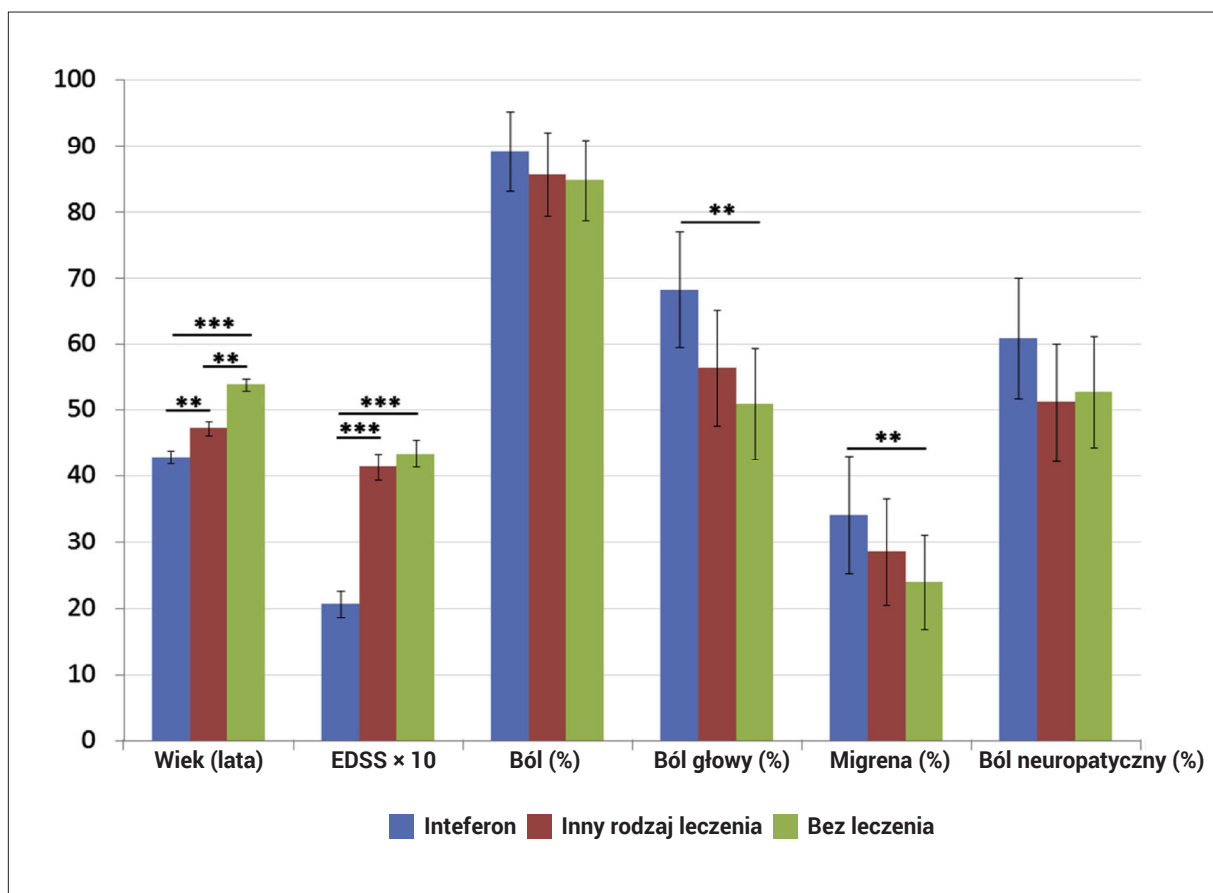
to 46%, a bólu o cechach BN – 51%. Jeżeli te dwie jednostki byłyby niezależne od siebie, można by oczekiwać występowania obu tych zaburzeń jednocześnie tylko u 23,5% pacjentów. Obserwowana przez nas częstość jednoczesnego występowania tych bólów to 32%. W celu wykazania istotnej statystycznie różnicy pomiędzy teoretyczną i obserwowaną proporcją z mocą 99% (prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju określone na 5%, dwustronnie) potrzebnymi byłyby 510 badanych. Moc taką osiągnięto z łatwością, bowiem w badaniu wzięło udział 673 respondentów. Jak opisano to uprzednio, pacjenci z migreną byli młodszy, częściej mieli postać nawracająco-zwalniającą SR i cechowali się mniejszą punktacją w EDSS. Ból o cechach neuropatycznych był związany z mnogimi umiejscowieniami bólu. Odsetek osób z migreną był większy w grupie pacjentów dotkniętych bólem o cechach neuropatycznych, co podkreśla częste współwystępowanie tych dwóch dolegliwości. W podgrupie pacjentów cierpiących jednocześnie z powodu migreny i bólu o cechach neuropatycznych natężenie bólu głowy i wskaźnik natężenia bólu były większe w odniesieniu do innych rodzajów bólu. Co więcej, wskaźnik zakłócania przez ból codziennych czynności oraz myślenie katastroficzne miały również większą punktację w tej podgrupie.

## Wpływ wieku oraz czasu, który upłynął od początku SR

Zgodnie z oczekiwaniami odsetek osób cierpiących na postać nawracająco-zwalniającą SR z wiekiem malał, a punktacja EDSS zwiększała się. Ogólna częstość występowania bólu nie była odmienna w różnych grupach wyodrębnionych na podstawie czasu trwania choroby lub wieku, chociaż stwierdzano tendencję do mniejszej częstości występowania bólu u osób z trwającym dłużej SR i u pacjentów starszych (Tab. 5). Dłuższy czas trwania choroby i bardziej zaawansowany wiek były związane z mniejszym ryzykiem bólów głowy i migreny. Wiek szczytowej częstości występowania bólu o cechach neuropatycznych i szczytowej liczby obszarów ciała objętych bólem zawierał się w zakresie od 36 do 54 lat.

## Leczenie modyfikujące przebieg choroby

Informacje na temat leczenia modyfikującego przebieg choroby były dostępne u 399 spośród wszystkich respondentów (Tab. 6). Pacjenci otrzymujący interferon beta byli młodszy i mieli mniejszą punktację w EDSS. Ryzyko występowania bólu w ogólności oraz bólu o cechach neuropatycznych nie było ani większe, ani mniejsze u osób, któ-



**Rycina 2.** Wpływ leczenia modyfikującego przebieg choroby. Kolor niebieski: 120 pacjentów otrzymujących interferon; kolor czerwony: 133 pacjentów otrzymujących inne leki modyfikujące przebieg choroby; kolor zielony: 146 pacjentów nieotrzymujących leków modyfikujących przebieg choroby. Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnią  $\pm$  błąd standardowy średniej (SEM). Zmienne dychotomiczne przedstawiono jako odsetki  $\pm$  95% CI. Wyniki analiz statystycznych przedstawiano, jeżeli były istotne (\*\* dla  $P < 0,01$ ; \*\*\* dla  $P < 0,001$ ).

**Tabela 4.** Pacjenci odczuwający ból: współwystępowanie migreny i bólu o cechach neuropatycznych

	Migrena + BN (n=215)	BN bez migreny (n=131)	Migrena bez BN (n=94)	Bez migreny i bez BN (n=89)
Kobiety, % (n)	83,7 (180)	78,6 (103)	83,0 (78)	75,3 (67)
Wiek±SD, lata	46,6±0,8	52,9±0,9	45,5±1,4	52,3±1,2
Czas od początku choroby ±SD, lata	11,7±0,6	16,8±1,0	13,1±1,0	16,2±1,1
NZSR, %	80,2	61,7	74,7	61,8
Ból głowy, /10,±SD	6,2±0,1	1,2±0,2	5,3±0,2	1,0±0,2
Pain Severity Index, /10 ±SD	5,9±0,1	5,2±0,2	3,3±0,3	4,3±2,3
≥3 umiejscowienia bólu, % (n)	51,2 (110)	69,7 (92)	16,0 (15)	13,5 (12)
Pain Interference Index, /10 ±SD	5,1±0,1	4,5±0,2	2,8±0,3	3,7±0,3
Punktacja EDSS±SD	3,5±0,2	4,1±0,2	2,9±0,2	4,2±0,2
Myślenie katastroficzne, /52 ±SD	25,9±0,9	22,1±1,0	14,1±1,5	19,9±1,5

Pacjenci z oboma rodzajami bólu odczuwali ból o większym natężeniu, cechowali się większym zakłócaniem codziennych czynności przez ból oraz mieli większą punktację w ocenie myślenia katastroficznego.

EDSS – Expanded Disability Status Scale; BN – ból o cechach neuropatycznych; NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane.

re otrzymywały leczenie modyfikujące przebieg choroby (Ryc. 2). U pacjentów leczonych interferonem beta stwierdzano większy odsetek osób z bólami głowy i migreną.

## OMÓWIENIE

W bieżącym badaniu oceniono częstość występowania oraz współwystępowanie bólów głowy i bólu neuropatycznego w dobrze opisanej grupie chorych na SR we Francji. Chorobowość SR w naszym obszarze administracyjnym (Auvergne) jest zbliżona do chorobowości dla całego kraju (tzn. wynosi 95/100 000 mieszkańców) [17]. Biorąc pod uwagę liczbę mieszkańców Auvergne (1 347 387) [24] liczba chorych na SR na tym obszarze powinna wynosić 1280, co jest wartością bardzo bliską liczbie 1300 członków sieci pacjentów ze SR. Przypuszczamy, że skoro częstość występowania SR w Auvergne jest zbliżona do częstości występowania tej choroby w całym kraju, obserwowana częstość występowania bólu również powinna być reprezentatywna dla całego kraju. Spośród wysłanych 1300 kwestionariuszy 673 nadawało się do analizy statystycznej. Średni wiek badanych wyniósł 50 lat, większość (80%) stanowiły kobiety; średni czas trwania choroby wynosił prawie 15 lat, a średnia punktacja EDSS – 3,7. Postać nawracająco-zwalniająca SR występowała u 74% pacjentów.

## Ból

Bieżące badanie potwierdza, że ból u pacjentów z SR występuje bardzo często. Prawie 80% pacjentów zgłosiło występowanie bólu w ciągu minionego miesiąca – spośród nich 51% doświadczało bólu o cechach neuropatycznych, a 46% – migreny. Co więcej, 32% naszych chorych na SR zgłaszało równocześnie występowanie bólu o cechach neuropatycznych oraz migreny. Taka ogólna częstość występowania bólu mieści się w górnej granicy zakresów opisywanych poprzednio [15]. Pacjenci odczuwający ból byli młodszy od osób bez bólu. Proporcje płci, średni czas trwania choroby oraz średnia punktacja EDSS różniły się istotnie pomiędzy pacjentami odczuwającymi ból i osobami bez bólu.

## Ból o cechach neuropatycznych

W naszym badaniu ankietowym 51% pacjentów odczuwało ból o cechach neuropatycznych. Wartość ta jest nieznacznie większa od opisywanych we wcześniejszych badaniach 34-49% [3, 18, 46]. Należy jednak zauważyć, że żadne z tych badań nie wykorzystywało kwestionariuszy zaprojektowanych swoiście do wykrywania bólu o cechach neuropatycznych. Prawdopodobnie doprowadziło to do niedoszacowania rzeczywistej częstości występowania takiego bólu u chorych na SR. Co więcej, w większości tych badań [3, 23, 27, 31, 42, 54] wykorzystano bardzo ściśle definicje, a w niektórych z nich zgłaszano jedynie ból neuropatyczny kończyny – średnia częstość występowania wyłącznie tej dolegliwości wyniosła 27% [15]. Stosując ten sam kwestionariusz, którego użyto w bieżącym badaniu (DN4) Truini i wsp. [50] stwierdzili, że jedynie 14% pacjentów cierpiało z powodu bólu neuropatycznego, a 5% odczuwało występujący w chwili badania neuropatyczny ból kończyny. W tym ostatnim badaniu ogólna częstość występowania bólu była jednak uderzająco mała (30%), a średnia wieku pacjentów wyniosła 39 lat. W naszym badaniu zauważyliśmy, że częstość występowania bólu o cechach neuropatycznych jest istotnie mniejsza u pacjentów w wieku <35 lat. Nie można jednak wykluczyć, że samodzielne wypełnianie kwestionariusza DN4, chociaż poddane wcześniej walidacji, może prowadzić do nieznacznego przeszacowania częstości występowania bólu o cechach neuropatycznych. Ból o cechach neuropatycznych miał większe natężenie niż inne rodzaje bólu. Ból ten często był umiejscowiony w kończynach i zajmował więcej niż jeden obszar ciała. U 58% pacjentów odczuwających ból o cechach neuropatycznych ból występował w ≥3 częściach ciała. Liczba obszarów objętych bólem, natężenie bólu oraz zakłócanie przez ból codziennej aktywności korelowały istotnie ze zgłaszaniem bólu o cechach neuropatycznych. Ból o cechach neuropatycznych był opisywany przez chorych na SR najczęściej z użyciem określeń „kłucie” oraz „mrowienie”. We wcześniejszych badaniach prowadzonych wśród chorych na SR przymiotnikami najczęściej stosowanymi do opisu bólu o cechach neuropatycznych były: „rwący”, „kłujący”, „cięty”, „strzelający”, „kłujący”, „mrowiący”, „ciężki”, „tępy”, „kurczo-



Tabela 5. Wpływ czasu, który upłynął od początku SR oraz wieku

	<10 lat (n=208)	10-19 lat (n=214)	>20 lat (n=146)	Porównania statystyczne
<b>Częstość występowania bólu ogólnie i podgrup bólu w zależności od czasu od początku objawów</b>				
Ból, % (n)	83,7 (174)	78,5 (168)	76,7 (112)	NS
Bóle głowy, % (n)	61,5 (128)	57,5 (123)	39,7 (58)	A≠C i B≠C
Migrena, % (n)	54,3 (113)	50,9 (109)	28,8 (42)	A≠C i B≠C
Liczba obszarów ciała objętych bólem ≥3, % (n)	34,1 (71)	36,9 (79)	29,5 (43)	NS
Ból o cechach neuropatycznych, % (n)	55,8 (116)	53,3 (114)	47,3 (69)	NS
Ból bez cech neuropatycznych, % (n)	19,7 (41)	20,6 (44)	23,3 (34)	NS
	≤35 lat (n=84)	36-54 lat (n=346)	≥55 lat (n=243)	Porównania statystyczne
<b>Częstość występowania bólu ogólnie i podgrup bólu w zależności od wieku w momencie przeprowadzania badania</b>				
Kobiety, % (n)	82,1 (69)	78,6 (272)	79,4 (193)	NS
NZSR, % (n)	96	82,3	38,2	A≠B≠C
Punktacja w EDSS ±SD	1,56±0,2	3,1±0,1	5,3±0,1	A≠B≠C
Ból, % (n)	83,3 (70)	80,9 (280)	73,7 (179)	NS
Bóle głowy, % (n)	76,2 (64)	56,6 (196)	41,6 (101)	A≠B≠C
Migrena, % (n)	67,9 (57)	49,7 (172)	32,9 (80)	A≠B≠C
Liczba obszarów ciała objętych bólem ≥3, % (n)	31,0 (26)	40,5 (140)	25,9 (63)	B≠C
Ból o cechach neuropatycznych, % (n)	44,0 (37)	56,9 (197)	46,1 (112)	A≠B i B≠C
Ból bez cech neuropatycznych, % (n)	21,4 (18)	19,4 (67)	23,9 (58)	B≠C

Dla potrzeb porównań statystycznych pierwszą kolumnę określono jako A, drugą jako B, a trzecią jako C. Podano wszystkie istotne różnice ( $P<0,05$ ). NS – nieistotnie statystycznie. NZSR – nawracająco-zwalniające stwardnienie rozsiane; EDSS – *Expanded Disability Status Scale*.

wy”, „szczypiący” oraz „ściskający” [36, 45, 46, 51]. Warto zauważyć, że w porównaniu z populacją ogólną doświadczającą przewlekłego bólu neuropatycznego, chorzy na SR z większym prawdopodobieństwem używali do opisu bólu przymiotników „zimny”, „mrowiący”, „swędzący” oraz „drętwy” [6]. Takie deskryptory bólu neuropatycznego u pacjentów z SR mogą być związane z mechanizmami ośrodkowymi, podczas gdy w populacji ogólnej ból neuropatyczny jest w większości przypadków wywołany mechanizmami obwodowymi. W porównaniu z bólem o innej charakterystyce, ból o cechach neuropatycznych wiązał się z większym natężeniem myślenia katastroficznego w związku z bólem oraz z silniejszym zakłócaniem przez ból codziennych czynności, zwłaszcza nastroju i snu. Wiadomo, że ból o cechach neuropatycznych w sposób niezależny przyczynia się do upośledzenia jakości życia [2]. Uzyskane przez nas dane dotyczące tej swoistej populacji potwierdzają zatem, że ból o cechach neuropatycznych ma większy ujemny wpływ na jakość życia niż ból innego rodzaju. Punktacja myślenia katastroficznego związanego z ośrodkowym bólem neuropatycznym jest równie duża jak w przypadku obwodowego bólu neuropatycznego [30]. Podobnie jak w większości innych badań nie stwierdzono powiązania pomiędzy bólem o cechach neuropatycznych a punktacją w EDSS ([25, 27, 31, 36, 46] patrz jednak [42]). Zgodnie z wynikami większości innych badań (przegląd w pracy O’Connor i wsp. [35]) nie stwierdzono korelacji bólu o cechach neuropatycznych z płcią, wiekiem ani czasem trwania choroby. W dwóch badaniach opisano związek wieku lub czasu trwania choroby z bólem [9, 32] ale w większości badań przekrojowych nie udało się stwierdzić jednoznacznego związku bólu z wiekiem [3, 23] lub czasem trwania choroby [3, 23, 39, 46]. Sugerowano również, że częstość występowania bólu neuro-

patycznego zwiększa się, kiedy choroba przyjmuje przebieg postępujący [31, 42, 49]. Takiej korelacji nie stwierdzono jednak w wielu innych badaniach [18, 19, 25, 36, 46, 54]. Leczenie modyfikujące przebieg choroby nie wiązało się z częstością występowania bólu ani swoiście bólu o cechach neuropatycznych. Mniej niż jedna czwarta pacjentów cierpiących z powodu bólu o cechach neuropatycznych otrzymała swoje leczenie bólu neuropatycznego.

## Bóle głowy

Ogólna częstość występowania bólu głowy wynosiła 54%, mieści się zatem w zakresie opisywanej wcześniej chorobowości [15]. Ogólna częstość występowania migreny wynosiła 46%, czyli była 2,2-krotnie większa niż w historycznej kohorcie pacjentów francuskich [29], ale zgodna z niedawną metaanalizą [37]. Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami [53] pacjenci ci doświadczali migrenowego bólu głowy średnio przez 8 dni w miesiącu, a średnie natężenie bólu wynosiło 6. U większości pacjentów (85%) migrena miała charakter epizodyczny, ale bóle głowy występujące ≥15 dni w miesiącu dotyczyły znaczącej mniejszości (15%); oznacza to, że ogólna częstość występowania migreny przewlekłej w naszej kohorcie chorych na SR wyniosła 3,9%, czyli znacznie więcej niż w populacji ogólnej (1,4-2,2%) [33]. Tak duża częstość występowania bólu głowy była już wcześniej opisana w jednym badaniu [53]. Myślenie katastroficzne związane z bólem było większe u chorych na SR, którzy mieli migrenę niż u osób z innymi bólami głowy. Nie stwierdzono różnic w zakłócaniu przez ból codziennych czynności pomiędzy pacjentami z migreną i osobami z innymi bólami głowy. Migrena w porównaniu z innymi bólami głowy wiązała się ponadto z młodszym

**Tabela 6.** Leczenie modyfikujące przebieg choroby w momencie przeprowadzania ankiety

Podgrupa pacjentów, u których stosowano leki modyfikujące przebieg choroby	399
Bez leczenia	146
Octan glatirameru	55
Interferon beta 1a (domięśniowo)	47
Interferon beta 1a (podskórnie)	37
Interferon beta 1b	36
Natalizumab	31
Metotreksat	27
Badania kliniczne (fingert, lakwinimod, teriflunomid)	7
Cyklofosfamid	5
Mykofenolan mofetilu	4
Mitoksantron	3
Metylprednizolon	1

wiekem, krótszym czasem trwania choroby, mniejszą punktacją w EDSS oraz z występowaniem postaci nawracająco-zwalniającej SR. Spośród osób otrzymujących rozmaite leki modyfikujące przebieg choroby, pacjenci leczeni interferonami byli bardziej podatni na migrenę. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [11, 13, 38, 53]. Warto zauważyć, że tylko 11% pacjentów z migreną otrzymywało leczenie profilaktyczne, a 21% otrzymywało swoiste leczenie napadów migreny. Dane te potwierdzają małą częstość przepisywania tryptanów chorym na SR, którzy mają migrenę [52]. U odczuwających ból chorych na SR, ból o cechach neuropatycznych był istotnie powiązany z większym ryzykiem występowania migreny. Pacjenci cierpiący jednocześnie na ból o cechach neuropatycznych oraz na migrenę zgłaszali większe natężenie bólu, większe zakłócanie przez ból codziennych czynności oraz większą skłonność do myślenia katastroficznego niż pacjenci odczuwający wyłącznie ból o cechach neuropatycznych lub cierpiący wyłącznie na migrenę. Zgodnie z naszą wiedzą jest to pierwsze badanie, w którym wykazano korelację pomiędzy migreną a bólem neuropatycznym; we wcześniejszym badaniu wykazano korelację pomiędzy migreną a rozmaitymi innymi dolegliwościami związanymi z bólem, tzn. objawem Lhermitte'a, neuralgią czaszkową oraz zespołem niespokojnych nóg, które występują 2-5 razy częściej u chorych na SR z migreną w porównaniu z pacjentami z SR, którzy nie mają bólów głowy.

### Możliwe mechanizmy bólu o cechach neuropatycznych i w przebiegu migreny u chorych na SR

Częstość występowania migreny, większa u młodych pacjentów, zmniejsza się wraz z wiekiem. Z drugiej strony, częstość występowania bólu o cechach neuropatycznych jest największa w wieku 36-54 lat, co wskazuje, że ból o cechach neuropatycznych pojawia się wcześnie, ale nie na samym początku choroby. Co ciekawe, zależność częstości występowania bólu o cechach neuropatycznych od wieku u chorych na SR wydaje się być odmienna od populacji ogólnej, w której częstość ta po prostu zwiększa się wraz z wiekiem. W ankietowym ba-

daniu populacyjnym częstość występowania bólu neuropatycznego wynosi ~5% w wieku <50 lat i ~9% w wieku późniejszym [6]. Ponadto u naszych pacjentów z SR i z migreną czas trwania choroby był krótszy, a postać nawracająco-zwalniająca SR częstsza niż u pacjentów z bólem o cechach neuropatycznych. W naszym badaniu wykazaliśmy zatem, że, w przeciwieństwie do bólu o cechach neuropatycznych, migrena wiąże się z młodszym wiekiem, krótszym czasem trwania choroby, postacią nawracająco-zwalniająca SR oraz z leczeniem interferonem. Biondi [4] zaproponował hipotezę, zgodnie z którą migrena jest zespołem bólu neuropatycznego. Czynniki ryzyka, które odmiennie wpływają na migrenę i na ból o cechach neuropatycznych wskazują jednak, że rozważane dwa zespoły mają odmiennie mechanizmy.

### Ograniczenia

Jednym z ograniczeń przeprowadzonego przez nas badania ankietowego jest względnie mały (52%) odsetek odpowiedzi, chociaż wartość ta jest zbliżona do stwierdzanej w innych badaniach epidemiologicznych wykorzystujących tę samą metodologię [12, 16, 20, 22, 48]. Niemniej jednak kohorta została dobrze opisana, a osoby, które nie udzieliły odpowiedzi, nie różniły się od respondentów pod względem cech demograficznych ani klinicznych. Drugim ograniczeniem jest brak informacji na temat częstości stosowania leków przeciwbólowych, co sprawiło, że niemożliwe było jednoznaczne odróżnienie migreny przewlekłej od bólu głowy związanego z nadużywaniem leków. Innym poważnym ograniczeniem jest brak informacji na temat czasu trwania bólu. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami sklasyfikowaliśmy pacjentów jako pacjentów z bólem lub bez bólu na podstawie samodzielnego zgłaszania występowania bólu w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie [3, 7, 16, 18, 20, 22, 25, 46]. Niestety, w innych badaniach rzadko donoszono o czasie trwania bólu; my również nie zbieraliśmy takich informacji. Należy także żałować, że pacjentów nie poddawano badaniu przedmiotowemu w celu potwierdzenia rozpoznania zarówno migreny jak i bólu neuropatycznego. Zastosowane kwestionariusze były jednak poddane walidacji, nawet jeżeli ich użycie może się wiązać z niewielkim przeszacowaniem.

## WNIOSEK

Migrena i ból o cechach neuropatycznych współistnieją ze SR i są związane z bólem o większym natężeniu oraz z zakłócaniem przez ból codziennych czynności. Oba rodzaje bólu są obecne we wczesnym okresie choroby. Migrena wydaje się być związana z zapalną fazą choroby i mogłaby zależeć od mechanizmu zaburzonej czynności, tzn. wzmacniania sygnalizacji nocycytywnej przy braku zapalenia (w tkankach obwodowych) lub uszkodzenia neuronalnego [10]. Ból neuropatyczny z kolei mógłby wynikać z wczesnych uszkodzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Korelacja migreny z bólem neuropatycznym zasługuje na dalsze badania. Konieczne są swoiste badania lekowe, uwzględniające specyfikę bólu związanego ze SR.

## OŚWIADCZENIE DOTYCZĄCE KONFLIKTU INTERESÓW

Uzyskano wsparcie finansowe badania od firmy Teva. X.M. otrzymywał pokrycie kosztów podróży na konferencje od

firm Merck-Serono, Biogen-Idec oraz Genzyme. P.C. otrzymywał honoraria i pokrycie kosztów podróży na konferencje oraz jest konsultantem następujących firm: Teva, Merck-Serono, Novartis, Biogen-Idec, Pfizer, Sanofi-Aventis, Genzyme i Bayer-Schering. Inni autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## PODZIĘKOWANIA

Badanie doszło do skutku dzięki współpracy z Association Réseau SEP Auvergne. Dziękujemy Prof. Alainowi Artoli za krytyczną lekturę manuskryptu i redakcję tekstu w jęz. angielskim oraz Dr. Christianowi Dualé za pomoc administracyjną.

Tłumaczył dr hab. n. med. Wojciech Turaj

## Piśmiennictwo

- [1] Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, Fisk JD, Bhan V, Maxner CE, Murray TJ. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *PAIN* 1994; 58: 89-93.
- [2] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *PAIN* 2011; 152: 2836-2843.
- [3] Beiske AG, Pedersen ED, Czujko B, Myhr K-M. Pain and sensory complaints in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 479-482.
- [4] Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome? *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 167-178.
- [5] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *PAIN* 2005; 114: 29-36.
- [6] Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN* 2008; 136: 380-387.
- [7] Brochet B, Deloire MSA, Ouallet J-C, Salort E, Bonnet M, Jové J, Petry KG. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin J Pain* 2009; 25: 211-217.
- [8] Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23: 129-138.
- [9] Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 1270-1272.
- [10] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 1-32.
- [11] D'Amico D, La Mantia L, Rigamonti A, Usai S, Mascoli N, Milanese C, Bussone G. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004; 24: 980-984.
- [12] Ehde DM, Gibbons LE, Chwastiak L, Bombardier CH, Sullivan MD, Kraft GH. Chronic pain in a large community sample of persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 605-611.
- [13] Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, Rice GPA. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
- [14] Fleiss JL, Levin B, Cho Paik M. Statistical methods for rates and proportions. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Wiley 2003.
- [15] Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, Macleod MR, Fallon MT. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *PAIN* 2013; 154: 632-642.
- [16] Forbes A, While A, Mathes L, Griffiths P. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2006; 20: 67-78.
- [17] Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, Weill A, Vukusic S, Confavreux C, Debouverie M, Clerc L, Bonithon-Kopp C, Moreau T. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010; 133: 1889-1899.
- [18] Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, Pace L, Casillo P, Cuccaro A, Pompa A, Troisi E. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler* 2008; 14: 506-513.
- [19] Grau-López L, Sierra S, Martínez-Cáceres E, Ramo-Tello C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurologia* 2011; 26: 208-213.
- [20] Hadjimichael O, Kerns RD, Rizzo MA, Cutter G, Vollmer T. Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *PAIN* 2007; 127: 35-41.
- [21] Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJA, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-746.
- [22] Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM, Haselkorn JK. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychologic contributors. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 646-651.
- [23] Indaco A, Iachetta C, Nappi C, Socci L, Carrieri PB. Chronic and acute pain syndromes in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)* 1994; 16: 97-102.
- [24] Insee. Populations légales 2010 des régions. Available: [www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/france-regions.asp?annee=2010](http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/recensement/populations-legales/france-regions.asp?annee=2010); 2013 [accessed 09.01.13].
- [25] Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 322-327.
- [26] Kassirer MR, Osterberg DH. Pain in multiple sclerosis. *Am J Nurs* 1987; 87: 968-969.

- [27] Khan F, Pallant J. Chronic pain in multiple sclerosis: prevalence, characteristics, and impact on quality of life in an Australian community cohort. *J Pain* 2007; 8: 614-623.
- [28] Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, Kalina JT, Inglese M, Herbert J, Lipton RB. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain* 2010; 11: 417-425.
- [29] Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine-results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia* 2005; 25: 1146-1158.
- [30] Mankovsky T, Lynch M, Clark A, Sawynok J, Sullivan MJ. Pain catastrophizing predicts poor response to topical analgesics in patients with neuropathic pain. *Pain Res Manag* 2012; 17: 10-14.
- [31] Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, Martinelli V, Bernasconi L, Solaro C, Comi G. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 514-521.
- [32] Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1830-1834.
- [33] Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, Lipton RB. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010; 30: 599-609.
- [34] Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Liberto A, Castiglione A, Laisa P, Garifoli A, La Naia F, Maimone D, Sorbello V, Contrafatto D, Zappia M. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily. *Cephalalgia* 2008; 28: 1163-1169.
- [35] O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *PAIN* 2008; 137: 96-111.
- [36] Osterberg A, Boivie J, Thuomas K-A. Central pain in multiple sclerosis-prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9: 531-542.
- [37] Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Metaanalysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One* 2012; 7: e45295.
- [38] Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettenborn B, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16: 262-267.
- [39] Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999; 5: 179-183.
- [40] Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1990; 1: 43-46.
- [41] Silberstein SD, Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJA, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Steiner TJ, International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II)-revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 460-465.
- [42] Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, Gasperini C, Ghezzi A, Martinelli V, Milanese C, Patti F, Trojano M, Verdun E, Mancardi GL. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63: 919-921.
- [43] Solaro C, Trabucco E, Messmer Uccelli M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 320.
- [44] Sullivan MJ, D'Eon JL. Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J Abnorm Psychol* 1990; 99: 260-263.
- [45] Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *PAIN* 2005; 114: 473-481.
- [46] Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FW. Pain in patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1089-1094.
- [47] The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 9-160.
- [48] Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, Smith BH. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *PAIN* 2013; 154: 690-699.
- [49] Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 351-367.
- [50] Truini A, Galeotti F, La Cesa S, Di Rezze S, Biasiotta A, Di Stefano G, Tinelli E, Millefiorini E, Gatti A, Cruccu G. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *PAIN* 2012; 153: 2048-2054.
- [51] Vermote R, Ketelaer P, Carton H. Pain in multiple sclerosis patients. A prospective study using the Mc Gill Pain Questionnaire. *Clin Neurol Neurosurg* 1986; 88: 87-93.
- [52] Villani V, De Giglio L, Sette G, Pozzilli C, Salvetti M, Prosperini L. Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2012; 33: 1345-1353.
- [53] Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Ciuffoli A, Sette G. The use of ID migraine™ questionnaire in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2011; 32: 269-273.
- [54] Zajicek JP, Ingram WM, Vickery J, Creanor S, Wright DE, Hobart JC. Patientorientated longitudinal study of multiple sclerosis in south west England (The South West Impact of Multiple Sclerosis Project, SWIMS) 1: protocol and baseline characteristics of cohort. *BMC Neurol* 2010; 10: 88.

Reprinted with permission of IASP

---

#### Adres do korespondencji/Address for correspondence

Xavier Moisset  
 Service de Neurologie  
 Centre Hospitalier Universitaire, Gabriel Montpied  
 Place Henri Dunant  
 63000 Clermont-Ferrand  
 France  
 tel.+33 4 73 75 22 00  
 fax+33 4 73 75 22 02  
 e-mail: xavier.moisset@gmail.com