

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CEPHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 16

NUMBER 1

June 2014



**BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
SOCIETY**



CERHALGIA



Гл. редактор: Ив. Миланов, България

Editor-in-chief: I. Milanov, Bulgaria

Редакционна колегия: Д. Георгиев, България
П. Стаменова, България
И. Райчев, България
Д. Богданова, България
М. Висоцка, Полша
В. Осипова, Русия
П. Мартелети, Италия
Д. Митсикостас, Гърция
Ф. Антоначи, Италия
Дж. Сандрини, Италия
Дж. Напи, Италия

Editorial Board: D. Georgiev, Bulgaria
P. Stamenova, Bulgaria
I. Rajchev, Bulgaria
D. Bogdanova, Bulgaria
M. Wisocka, Poland
V. Osipova, Russia
P. Marteletti, Italy
D. Mitsikostas, Greece
F. Antonachi, Italy
G. Sandrini, Italy
G. Nappi, Italy

Секретар: В. Грозева, България

Secretary: V. Grozeva, Bulgaria

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

В. Решкова

ГЛАВОБОЛИЕ
ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ 8

V. Reshkova

HEADACHE
IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA 8

В. Грозева, И. Миланов

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ
В МЕДИКАМЕНТОЗНОТО ЛЕЧЕНИЕ
НА КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ 13

V. Grozeva, I. Milanov

MODERN APPROACHES
TO THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT
OF CLUSTER HEADACHE 13

В. Решкова

КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ И ЗАВИСИМОСТИ
МЕЖДУ ТЯХ ПРИ ФИБРОМИАЛГИЯ 22

V. Reshkova

CLINICAL SYMPTOMS AND THEIR RELATIONS
IN FIBROMYALGIA 22

В. Решкова

УМОРА
ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ 27

V. Reshkova

FATIGUE
IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA 27

И. Миланов, И. Райчев

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАНАБИНОИДИТЕ
В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА 33

I. Milanov, I. Raychev

CLINICAL USE
OF CANNABINOIDS 33

В. Тодоров, Н. Топалов, И. Миланов, Д. Богданова

ТУБЕРКУЛОМИ
НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА 41

V. Todorov, N. Topalov, I. Milanov, D. Bogdanova

CENTRAL NERVOUS SYSTEM
TUBERCULOMAS 41

Р. Кузманова

ОСНОВНИ МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ
НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ 47

R. Kuzmanova

BASIC MECHANISMS
OF ACTION OF ANTIPILEPTIC DRUGS 47

ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

„Cephalgia“ е официален орган на Българското Дружество по Главоболие и Болка и се издава 2 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.

Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

Оригинални статии - до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.

Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.

Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институтцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.

Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстове под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните

единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подредят по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книжката, страница (от-до). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, S., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на "Cephalgia"
Проф. д-р Иван Миланов, член -
кореспондент към БАН
УМБАЛНП "Св. Наум"
София 1113, ул. "Любен Русев" № 1, IV км
<http://www.cephalgia.org>

INSTRUCTIONS FOR AUTORS

Cephalgia is the official journal of the Bulgarian Headache and Pain Society. It is published 2 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.

Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

Original papers - up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology.

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

An **abstract** in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

The **tables** should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

The **illustrations** (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

The reference should be presented as follows:

Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus), (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217 pp.

References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of "Bulgarian neurology"
Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
University Hospital "St. Naum"
1, "Luben Rusev" str,
Sofia 1113, Bulgaria
<http://www.glavobolie.org>

ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА CERHALGIA

Cerhalgia избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на гадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния и вариант; но то може да варира в известна степен. Кой ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Cerhalgia, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на гадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на гаден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако в последствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Преглед. Връзки с медиите

В Cerhalgia се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Cerhalgia са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирањето, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Cerhalgia.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам. редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материята си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitute scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Cephalgia to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors

should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Cephalgia seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Cephalgia requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

РЕЗЮМЕ

ГЛАВОБОЛИЕ
ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ*V. Решкова**Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски" - София*

Фибромиалгията (ФМ) се характеризира с генерализирани болки, персистиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 точки. Четири терапевтични групи с ФМ и група здрави контроли за изследвани в продължение на 3 месеца в Клиника по ревматология, София. Оценка на придружаващите клинични оплаквания на болните се извърши чрез самостоятелен отговор на въпроси по 5-степенна скала. Получените резултати имат практическа значимост и дават увереността да се изследват придружаващите симптоми при ФМ, да се отчита връзката между тях и да се наблюдава комплексното им повлияване от проведеното лечение

Ключови думи: фибромиалгия, главоболие, клинични прояви

I. Увод. Още Хипократ описва дифузни мускулно-скелетни болки. От средата на 20-ти век учените търсят връзка между дифузните мускулни болки, главоболието, умората, невъзстановителния сън и психическото натоварване (7). През 1990 година са въведени критериите за диагноза на фибромиалгия (ФМ) на Американската колегия по ревматология (ACR). ФМ се характеризира с генерализирани болки, персис-

SUMMARY

HEADACHE
IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA*V. Reshkova**University Multiprofile Hospital
"St. Ivan Rilski" - Sofia*

Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread pain lasting for a minimum of three months and pain at mechanical pressure in at least 11 of the 18 tender points. Four treatment groups with FM patients and a healthy control group were followed within 3 months in the Clinic of rheumatology, Sofia. The accompanying clinical symptoms were evaluated by a 5-point grading system. These results are useful for the everyday clinical practice and treatment of fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia, headache, clinical manifestations.

тиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 точки. Прагът на болката в тези точки трябва да е с по-малко налягане от 4 kg/cm² (9). Клиничната картина на ФМ е много разнообразна - главоболие, което може да е от тензионен тип или истинска мигрена (40% от случаите), промени в циркулацията (синдром на Рейно), съдова игра,

гермографизъм, палпитации, съпроводени с тревожност до сърдечна невроза, кожни обриви, намаляване на способността за концентрация, намаляване на зрението и слуха, виене на свят и прилошаване, профузно изпотяване, миалгии, артралгии с чувство на подуване на пръстите, миоклоничен тремор на крайниците (4).

II. Клиничен контингент и методи.

Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски" и МЦ "Фокус 5", София за периода 2007 - 2012 година. Изследваните болни са разделени в 4 терапевтични групи, лекувани с различни медикаменти - trazodone, pregabalin, mydo-calm и tizanidine в продължение на 3 месеца, 1 група нелекувани болни и 1 контролна група здрави лица (1). На **Таблица 1** са представени демографските характеристики на лекуваните болни, на **Таблица 2** - на здравите. Болните не се различават от здравите по демографски характеристики.

Табл. 1. Демографски характеристики на всички болни с ФМ.

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	97
Брой (% жени)	86 (88,5%)
Съотношение жени : мъже	8 : 1
Възраст (год.), средна ± SD(стандартно отклонение) ранг	20-71; 46,5 ± 11,4
Продължителност на ФМ (год.)	1 - 44; 6,1 ± 8,68
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	19 - 63; 40,5 ± 11,3

Табл. 2. Демографски характеристики на здравите лица

Демографски характеристики	Възраст
Брой здрави	39
Брой (% жени)	38 (97,44%)
Възраст (год.), средна ± SD(стандартно отклонение) ранг	21-70; 45,8 ± 13,73

Методи.

2.1. Анамнеза и преглед на болните. При анамнезата на болния се обърна специално внимание на давността на ФМ, на етиологичните фактори за възникване на ФМ, социалната заетост и образованието на болния, наличие на умора, тензионен тип главоболие, нарушения в съня и автономни нарушения.

2.2. Измерване на прага на болката в 18 точки за поставяне на диагнозата ФМ.

Проследи се прецизно промяната на прага на болката във всички болезнени точки с долориметрия, измерена в kg/cm² с долориметър на Fisher.

2.3. Оценка на придружаващите клинични оплаквания на болните - нарушения в съня, главоболие, автономни нарушения, наличие на дифузни болки. Оценка се извършва чрез самостоятелен отговор на въпроси за всички придружаващи симптоми, които са оценени по 5-степенна скала.

2.4. Параклинични методи - изключи се активно възпалително и системно заболяване чрез изследване на лабораторни показатели

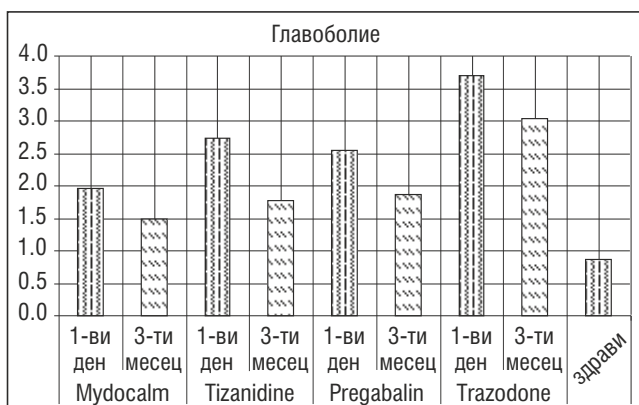
2.5. Статистически методи - ANOVA, факторен анализ, корелационен анализ, Paired Samples Test. Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0 (1).

III. Резултати

1. Резултати от динамика на главоболието.

На **Графика 1** са представени резултатите от динамиката на главоболието (тензионен тип) - намаляване на интензивността му след 3-месечен период на лечение в 4 терапевтични групи, сравнени с група здрави лица. Най-добър е успехът от лечението с tizanidine - намаляването на интензивността на главоболието е с 1,01, 36%, p>0,05 (преди лечение - средна аритметична стойност ± стандартно отклонение 2,81 ± 1,69, мин. 0, макс. 5, след лечение 1,8 ± 1,64, мин. 0,

макс. 4); pregabalin - 0,8, 29,7 %, $p > 0,05$ (преди лечение $2,69 \pm 1,67$, мин. 0, макс. 5, след лечение $1,89 \pm 1,53$, мин. 0, макс. 4); trazodone - 0,8, 21,9%, $p > 0,05$ (преди лечение $3,64 \pm 1,09$, мин. 0, макс. 5, след лечение $2,96 \pm 0,93$, мин. 0, макс. 4); tudocalm - 0,44; 21,5 %, $p > 0,05$ (преди лечение $2,04 \pm 1,65$, мин. 0, макс. 4, след лечение $1,6 \pm 1,43$, мин. 0, макс. 3). Средната аритметична стойност на оценката за интензивността на главоболието в контролната група е 0,897, а в групите с болни достига до 3,636. Статистически достоверна разлика на симптома се наблюдава между здрави и всички болни преди лечението, а в групата на tudocalm и след лечението. Следователно след лечението болните се доближават до групата на здравите.



Граф. 1. Динамика на интензивността на главоболието преди и след лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица ($p > 0,05$)

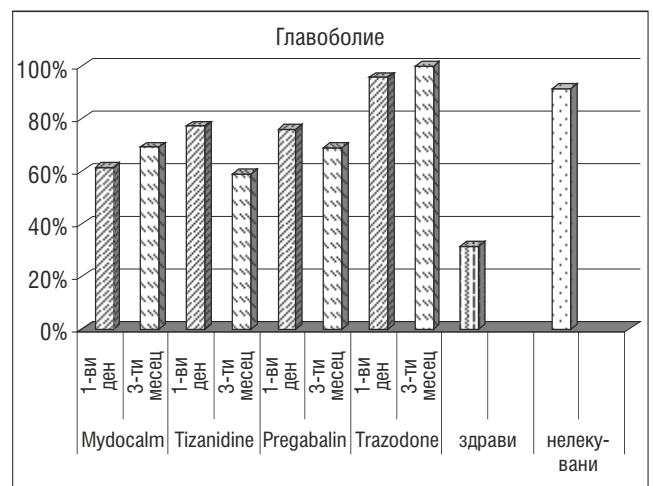
Практическите резултати от лечението на главоболието при ФМ показват най-висока ефективност на tizanidine, следван от pregabalin, trazodone и tudocalm. Качествата на tizanidine като миорелаксанти с предимно централно действие повлияват спастичността на мускулите на главата и шията, която е една от причините за тензионния тип главоболие. В практиката за лечение на тензионния тип главоболие при ФМ, медикаментите могат да се подберат в посочения ред.

2. Процентно разпределение на болните с тензионен тип главоболие.

Преди лечението 80,4% от болните (лекувани и нелекувани) са с главоболие (тензионен тип). В контролната група здрави (нямат фибромиалгия) без главоболие са 68% от участниците. Преди започване на лечението с tudocalm, 62% от болните съобщават за наличие на тензионен тип главоболие. То изчезва при част от болните и в края на лечението 46% съобщават за наличие главоболие.

В групата болни, лекувани с tizanidine, болните в началото и в края на лечението, които съобщават за тензионен тип главоболие, са съответно са 77% и 59%, при лекуваните с pregabalin са 76% и 69%. При 91% от нелекуваните болни се установява тензионен тип главоболие.

От представените резултати се вижда различното разпределение на болните с и без тензионен тип главоболие в терапевтичните групи. Най-малко болни без тензионен тип главоболие, са разпределени за лечение с tudocalm. Главоболието изчезва напълно при 18% от болните, лекувани с tizanidine и при 16% от болните след лечение с tudocalm (Графика 2). За практическата работа с болните с ФМ е важно, че мускулните релаксанти са с добър ефект върху придружаващото тензионен тип главоболие.



Граф. 2. Процентно разпределение на болните и здравите с главоболие

IV. Обсъждане

В много научни съобщения главоболието е

риите на ACR 1990 са залегнали в препоръките за диагностика и лечение на Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR), създадени през 2008 г от ревматолози от 11 европейски страни (2). Целта им е да насочат лекарите към правилен подход при наблюдението и лечението на пациентите с ФМ. В представеното наблюдение са използвани пълноценно тези насоки. В препоръките на EULAR е посочено лечението с антидепресанти и pregabalin с добър ефект върху болковия синдром. В нашето проучване е проследен ефектът на SSRI със специфичен механизъм на действие и pregabalin върху болката и тензионния тип главоболие при болните с ФМ (1). Медикаментите повлияват в различна степен оплакванията, като намаляващи болката са tudocalm, trazodone и pregabalin, миорелаксантите подобряват главоболието и дифузните болки, за автономните нарушения - слабо ефективни. Следователно е необходима индивидуална оценка на водещите клинични оплаквания на всеки болен, след което да се приложи лечение според интензивността на клиничните оплаквания (1).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Решкова, г.м.
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
1612 София, ул. "Урвич"
e-mail: v_reshkova@abv.bg

Address for correspondence:

V. Reshkova, D.M.
University Multiprofile Hospital
"St. Ivan Rilski" - Sofia
Sofia 1612, Bulgaria
ul. "Urovich"
e-mail: v_reshkova@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Решкова, В. Изследване и анализ на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медукаменти. Дисертация за присъждане на научно-образователна степен "Доктор", София, 2013.
2. Buskila D., Henriksson, C., Henriksson, K. G., Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Da Silva P., Danneskiold-Samsue, B., Dincer, F., Kosek, E., Longley, K., McCarthy, G. M., Perrot, S., Puszczewich, M., Sarzi-Puttini, P., Silman, A., Spgth, M., Choy, E. H. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008, 67, 536-541.
3. Krusz, J. K. Chronic headache pain: Managing migraine and chronic daily headache. *Clinical courier*, 2006, 24, N32, 12.
4. Mejjad, O. Fibromyalgie: Tableau clinique. Comment faire le diagnostic? *Refflexion Rhum.* 2002, 9, 11.
5. Russell, I. J. Fibromyalgia syndrome: approach to Management. *CNS Spectr.* 2008, 13, 3 (Suppl.5), 27-33.
6. Saulino, M. F. Acute and chronic pain: Balanced pharmacotherapy for refractory patients. *Clinical courier*, 2006, 24, N32, 12.
7. Staud, R. The Abnormal Central pain processing mechanism in patients with fibromyalgia. *Fibromyalgia Frontiers.* 2002, 10, 3, 18.
8. Yacizi, K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with back and neck pain. *Clinical psychiatry.* Yacizi. 2003, 6, 95-101, 2012.
9. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B. et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 160-172.

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ В МЕДИКАМЕНТОЗНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ

РЕЗЮМЕ

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ В МЕДИКАМЕНТОЗНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ

В. Грозева, И. Миланов

МБАЛНП "Св. Наум"

Кластърното главоболие (КГ) е мъчително, строго унилатерално първично главоблие, характеризиращо се с много силна болка в периорбитална и/или темпорална област, продължаваща 15-180 мин., ипсилатерални автономни симптоми, чувство на неспокойствие и/или тревога. Клиничният опит показва, че медикаментозното лечение може както да контролира, така и да предотвратява пристъпите от КГ при повече от 90 % от пациентите. Това първично главоболие заслужава повече внимание, поради огромното си социално и икономическо значение. Необходимо е изготвянето на стратегии за по-добра диагностика и адекватно лечение, за да се намали временната инвалидизация на пациентите. В представения обзор са разгледани възможностите за фармакологично лечение на заболяването. Поради бързото разгръщане на пристъпите от КГ до своя пиков интензитет и кратката им продължителност, е необходима незабавна бързодействаща симптоматична терапия. Инхалационният кислород, парентералните триптани (най-често инжекционния sumatriptan, но също назалният sumatriptan и назалният zolmitriptan) са терапия на първи избор при остро КГ. Профилактичното лечение се разделя на *поддържаща профилактична терапия* (използва се по време на целия кластърен период за редуциране на честотата и тежестта на кластърните пристъпи) и *преходна/междинна профилактична терапия* (прилага се само за кратки периоди от време, като добавъчна терапия към поддържащата профилактика).

SUMMARY

MODERN APPROACHES TO THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF CLUSTER HEADACHE

V. Grozeva, I. Milanov

MHATNP "St. Naum"

Cluster headache (CH) is disabling, strictly unilateral primary headache, characterized by a strong or very strong pain in periorbital and/or temporal area, lasting 15-180 min., ipsilateral autonomic symptoms, restlessness and/or agitation. Clinical experience shows that medical treatment can not only control, but also prevent cluster attacks in around 90% of the patients with CH. This primary headache has a huge social and economic impact. Providing strategies for better diagnostics and an appropriate treatment are important for diminishing patient's temporary disability. This is a review of the possible pharmacological treatment options for cluster headache. Due to the rapid deployment of the CH attacks to its peak intensity and the short duration, an immediate fast-acting symptomatic therapy is needed. Inhaled oxygen, parenteral triptans (most often subcutaneous sumatriptan, but also intranasal sumatriptan and intranasal zolmitriptan) are a first-line therapy in acute CH. Prophylactic treatment is divided to sustained preventive therapy (used during the whole cluster period for reduction of frequency and severity of cluster attacks) and transient prophylactic therapy (applied only for short periods, as adjuvant to the sustained prophylactic therapy in order to prevent the cluster period or to diminish frequency and severity of the attacks. Here we provide a thorough description of the most commonly used medications for acute and prophylactic treatment (verapamil, lithium carbonate, topiramate, corticosteroids, ergots, blockade of the greater occipital nerve, etc.), as well as some of their effective combinations. Different routes of drug administration are presented in regard to

мична терапия, за да прекъсне кластърния период или да се намали честотата и тежестта на пристъпите. Представяме подробно описание на най-често използваните медикаменти за остро и профилактично лечение (verapamil, lithium carbonate, topiramate, кортикостероиди, ergotamine, блокада на nervus occipitalis major и др.), както и някои ефективни терапевтични комбинации. Описани са медикаменти с различни пътища на приложение за лечение. Разгледани са предимствата и недостатъците на най-често използваните стратегии, с цел - избор на най-подходящата фармакологична терапия за пациентите с кластърно главоболие.

Ключови думи: кластърно главоболие, клиничен подход, фармакологични средства, остро лечение, профилактично лечение

Въведение

Терминът кластърно главоболие е въведен през 1952 година от Kunkle и сътрудници (1). Кластърното главоболие (КГ) е мъчително, строго унилатерално първично главоболие, характеризиращо се с много силна болка в периорбитална и/или темпорална област, продължаваща 15-180 мин., ипсилатерални автономни симптоми, чувство на неспокойствие и/или тревога (18). Други отличителни характеристики, типични за КГ включват предоминантност на мъжкия пол и циркадна ритмичност на пристъпите, настъпващи групирани в кластърни периоди (от англ. cluster = грозд, сноп), продължаващи от дни до месеци (2).

КГ е свързано със значим социално-икономическият "товар", който включва както преките разходи, свързани със здравната помощ, така и разходи, свързани с отсъствието от работа, поради болестта или намалената работна ефективност. Индивидуалният и социално-икономическият "товар" на главоболието заслужават повече внимание, като за да бъдат намалени, е необходимо изготвянето на стратегии за по-добра диагностика и адекватно лечение (31).

Клиничен подход към КГ

Успешното справяне с КГ включва:

acute attacks. Advantages and disadvantages of the most widely used strategies are pointed out to assist professionals to choose the best individual pharmacological treatment for their patients with cluster headache.

Key words: Cluster headache, management, pharmacological agents, acute treatment, prophylactic treatment.

1) обучение на пациента за характера на състоянието; 2) съвети за промяна в начина на живот (напр. избягване на алкохол по време на активен кластърен период); 3) незабавно лечение на острите пристъпи; 4) профилактично лечение; и 5) оперативно лечение (невростимулация), което напоследък се превърна в добра терапевтична възможност (20).

Отговорни за пациентите с КГ трябва да бъдат, както първичната, така и вторичната медицинска помощ. Всички предполагаеми случаи трябва да бъдат насочвани към специалисти невролози или центрове по главоболие. Пациентите трябва да се проследяват в дългосрочен план и ако е възможно да могат да ползват непланирани посещения, когато са в кластърен период (28).

Обучение

На пациентите трябва да бъде разяснено, че повечето пристъпи могат да бъдат предотварувани чрез профилактични мерки и че острите пристъпи могат бързо да бъдат овладяни с остра терапия. Кластърният период обаче сам по себе си трудно може да бъде прекратен или съкратен. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват следобедни дрямки и алкохолни напитки, включително вино и бира,

тъй като алкохолът предизвиква остри пристъпи по време на кластърен период. Тогава, те трябва да се пазят и по възможност да избягват продължителна експозиция на летливи вещества, като органични разтворители, бензин и бои на маслена основа. Освен алкохола, няма установени други диетични фактори, които имат отношение към КГ. Хипоксемията от надморски височини над 1500 метра също може да предизвика пристъп по време на кластърния период. Подобни пристъпи могат да бъдат предотвратени с приложение на acetazolamide 250 mg p.o. два пъти дневно, в продължение на 4 дни, като лечението се започва 2 дни преди да се достигне височината (12).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че кластърните периоди често настъпват след дългосрочна промяна в сънния режим, като при ваканционни пътувания, работа на смени, започване на нова работа (12).

Медикаментозно лечение

Клиничният опит показва, че медикаментозното лечение може както да контролира, така и да предотвратява пристъпите от КГ при повече от 90 % от пациентите с КГ (20).

Абортивно лечение

(лечение на пристъп от КГ)

Поради бързото разгръщане (за няколко минути) на пристъпите от КГ до своя пиков интензитет, и кратката им продължителност, е необходима незабавна бързодействаща симптоматична терапия. Всички орални медикаменти, които обикновено се използват за лечение на други типове болка често са неефективни (12). Инхалационният кислород, парентералните триптани (най-често инжекционния sumatriptan, но също назалният sumatriptan и назалният zolmitriptan) са терапия на първи избор при остро КГ. При пациенти, които имат незадоволителен отговор към тези лечения (или при тези, които не могат да използват триптани), соматостатинът или неговите аналози, са също обещава-

ща терапевтична възможност. Интраназалният lidocaine може да се приложи, като добавъчна терапия при рефрактерни пациенти (20).

Кислород

Инхалационният кислород е стандарт за симптоматично лечение на КГ, още открито е предложен от Horton (19). Скорошно двойно слепо рандомизирано, плацебо-контролирано проучване установи, че 78% от пациентите прекратяват пристъпа, след инхалация на 100% кислород с маска 12L/min в продължение на 15 min. (10). При някои от тях, кислородът е ефективен, ако се инхалира, когато болката е с максимален интензитет, докато при други - пристъпът се скъсява с минути до часове, но не се прекратява напълно (12). Нормобарният кислород е ефективно лечение на острите пристъпи от КГ, при повечето от пациентите. Той се толерира много добре и практически няма нежелани странични реакции (НЛР). За разлика от триптаните, неговата употреба няма ограничения, по отношение на това колко пъти дневно може да се използва. Подходящата техника на употреба е изключително важна за добрите резултати от лечението. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват маски (non-rebreathing) от 7-10L/min. в сегнално положение, за поне 15-20 min. Пациентите могат да увеличат скоростта на потока до 15L/min., ако е необходимо. Оптималната скорост трябва да бъде определена индивидуално според нуждите на всеки пациент. С кислородо-терапията трябва да се избягва при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), поради риска от потискане на дишането (6).

Хипербарният кислород може да се използва също при рефрактерните пациенти с КГ(6). Малко плацебо-контролирано проучване с хипербарен кислород (2 atm.), приложен за 30 min. демонстрира ефикасност при 6 от 7 пациента (от 5 до 13 min.), като пациентите докладват напълно или частично прекратяване на кластърния

период (11). Подобно лечение не винаги е налично и достъпно. В повечето страни на пациентите се предоставят портативни кислородни цилиндри. Въпреки, че те са практични за използване на работното място и извън дома, някои пациенти ги считат за обременяващи и неудобни (12).

Триптани

Агонистите на 5-HT_{1B/1D} рецептори, познати като триптани (инжекционна или интраназална форма) са основно лечение при острия пристъп от КГ (23). Парентералните триптани са доказали своята по-добра ефективност, в сравнение с таблетните форми. Рандомизирано двойно слъпо контролирано проучване върху субкутанния sumatriptan 6 mg установява изчезване или намаляване на болката при 74% от пристъпите, 15 min. след приложението му, за разлика от 26% от пациентите, третиран с плацебо (18). Когато sumatriptan се инжектира до 2 пъти дневно в продължение на месеци, появата на "rebound" главоболие и тахифилаксия е по-рядка при пациентите с КГ, отколкото при пациентите с мигрена (14,17). Докладвано е, че sumatriptan е около 8% по-малко ефективен при пациентите с хронично КГ (хКГ), отколкото при пациенти с епизодично КГ (еКГ) (17). Въпреки че sumatriptan се понася добре, той е контраиндициран при пациенти с исхемична болест на сърцето или неконтролирана артериална хипертония. Трябва да се има предвид, че КГ доминира при мъже в средна възраст, които често имат рискови фактори за кардиоваскуларни заболявания, особено и при злоупотребата с тютюнопушене, която се среща при до 88% от страдащите с КГ (26). Интраназалният sumatriptan 20 mg е по-малко ефективен от субкутанния и действието му настъпва по-бавно, едва на 30-та минута (6).

Интраназалният zolmitriptan може да бъде използван, като остро лечение на КГ, с ефективност сравнима с тази на интраназалния sumatriptan (6). Въпреки че, ефикасността му не добли-

жава тази на кислорода и субкутанния sumatriptan, оралният zolmitriptan е първият от триптаните, който е демонстрирал ефективност при лечението на КГ и остава терапевтична възможност за пациентите, които предпочитат таблетна форма или не могат да толерират кислород или субкутанните sumatriptan и dihydroergotamine (12). Както sumatriptan, така и zolmitriptan е контраиндициран при пациенти с кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболявания (6).

Ergotamine и dihydroergotamine

Ерготаминовите деривати са едни от първите медикаменти, използвани за лечение на КГ. Интравенозният ergotamine tartarate е приложен за първи път още през 1941 от Horton (1). Ergotamine tartarate, приложен като 1 mg назален спрей, 1 mg субкутанно или мускулно, купира ефективно пристъпа (1). Той успешно се прилага и като сублинвални таблетки (от 1 до 2 mg дневно) или ректални супозитории (2 mg). Използването на медикамента в няколко последователни дни, не предизвиква възвръщане на главоболието, както при пациентите с мигрена. Медикаментите от тази група се абсорбират бавно и имат ограничена бионаличност, както и потенциално сериозни НЛР (най-често такива, свързани с вазоконстрикторния им ефект). Въпреки че, субкутанното приложение е по-подходящо от пероралното и ректалното, ergotamine вече се използва рядко при лечение на остри пристъпи от КГ (6).

Dihydroergotamine (DHE) е друга парентерална алтернатива при лечението на острите пристъпи от КГ. Може да се прилага инжекционно (интравенозно, интрамускулно, субкутанно) или интраназално. Въпреки че няма достатъчно данни от контролирани проучвания, клиничният опит показва ефикасност при интравенозното приложение на DHE. Лечението обаче не е много практично за повечето пациенти, поради трудността да се приложи веднага със започването

на пристъпа. Основано на клиничния опит, интрамускулните и субкутанните DHE инжекции не са толкова ефективни, както интравенозното приложение. Интраназалното приложение (от 1 до 2 mg/доза) се толерира добре и намалява интензитета на болката, но не и нейната продължителност (4). Поради умерената ефективност на почти всички форми на приложение и трудността при интравенозното лечение с DHE (може би най-ефективното от всички), прилагането на ерготаминови препарати за лечение на остри пристъпи от КГ е ограничено (6). Ерготаминът се свързва с повече и по-сериозни странични ефекти, в сравнение с триптаните. Тези странични ефекти, както и по-малката ефективност, в сравнение с триптаните, обяснява защо ерготаминът се използва значително по-рядко като абортивен медикамент. Страничните ефекти включват гастроинтестинално гразнене, изтръпване, ангина, маточни контракции, увреда на ендотела, вазоконстрикция, сънливост, замаяност и възвръщане се главоболието ("rebound" феномен) (13).

Lidocaine

Локалното интраназално приложение на lidocaine 4% във fossa sphenopalatina, по време на остър пристъп (21) е с умерена ефективност. То не трябва да се използва, като терапия от първа линия, а само като добавъчна при пациенти, чийто пристъпи не се повлияват напълно от медикаменти с доказано по-добра ефективност (6).

Кортикостероиди

Prednisolone 40-60 mg повлиява бързо пристъпа при някои пациенти (1).

Профилактично лечение

Профилактичното лечение се разделя на *поддържаща профилактична терапия* (използва се по време на целия кластерен период, с цел редуциране на честотата и тежестта на кластерните пристъпи) и *преходна/междинна профилактична терапия* (прилага се само за кратки периоди от време, като добавъчна терапия към

поддържащата профилактична терапия, с цел да прекъсне кластерния период или да се намали честотата и тежестта на пристъпите (20).

Поддържащо профилактично лечение

Verapamil

Блокерът на калциевите канали verapamil 360 mg е единственият медикамент, който е показал превъзходство над плацебо в двойно слепи рандомизирани клинични проучвания за превантивно лечение на КГ (25). Използваната целева доза verapamil обикновено варира между 200 и 960 mg, разделена на няколко приема дневно (20). Няма първични симптоми от централната нервна система (ЦНС), показващи прегозиране при приложение на високи дози verapamil (до 4 g). Токсичните ефекти са кардиоваскуларни - тежка брадикардия и хипотензия (7). Поради това е необходимо ЕКГ мониториране по време на терапията. Verapamil е показал ефективност, подобна на тази на лития (lithium carbonate) в някои проучвания (9). В сравнение с другите превантивни медикаменти, verapamil е с най-бърз ефект на действие. Доказана е също по-добра толерантност от страна на пациентите към неговите страничните ефекти. За verapamil не са описани значими нежелани реакции при едновременното му приложение и взаимодействието му с други медикаменти (20). Поради това в клиничната практика, verapamil е препоръчван като профилактична терапия на първи избор.

Lithium carbonate

Lithium carbonate е втора линия на лечение и обикновено се използва при хроничните форми на КГ. Той е терапия на втори избор, поради много-то си странични ефекти, като диария, повръщане, виене на свят, мускулна слабост и нарушение в координацията, атаксия, тремор, размазано виждане, тинитус, полиурия. Комплексна клинична картина, с участието на много органи и системи, може да настъпи при високи серумни нива на медикамента. Полиурия и лекостепенна жажда могат да се наблюдават при започването

на лечението. Необходимо е мониториране на кръвната картина, реналната и тироидната функции по време на терапията. Трябва да се вземат под внимание и някои нежелани лекарствени взаимодействия на лития (20). Той е контраиндициран при пациенти с бъбречна недостатъчност, кардиоваскуларна патология, болест на Адисон и нелекуван хипотиреоидизъм. Въпреки всичките си недостатъци, lithium carbonate е демонстрирал своята ефективност при лечението на хКГ (20). Ефективността му все още е неясна при лечението на епизодичната форма, поради малките проучвания, представящи противоречиви резултати (9,33). Дози от 600 до 900 mg дневно обикновено са необходими, за да се постигнат целевите серумни нива на лития от 0.4 to 0.8 mEq/L за добра ефективност (20).

Topiramate

Topiramate е ефективна възможност за лечение на епизодично и хронично КГ (22). Той също е считан за терапия на втори избор, в дози от 50 до 200 mg дневно. Чести нежелани лекарствени реакции включват когнитивна дисфункция, парестезии, промяна на вкуса, загуба на тегло, умора, главозамаяност и нефролитиаза (20). Нови предварителни резултати от клинични проучвания, оценяващи антиепилептичните медикаменти за превантивно лечение на КГ, предполагат, че тези лекарствени средства биха могли да са ефективни, но са необходими още допълнителни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания (29).

Медикаменти на трети избор за лечение на КГ са: валпроевата киселина (valproic acid), melatonin, gabapentin, baclofen, clonidine и ботулиновия токсин (botulinum toxin) (20).

Botulinum toxin A

Все още няма контролирани рандомизирани проучвания, изследващи ефективността на ботулиновия токсин А (botulinum toxin A/BoTA) при КГ. Описани са само някои малки отворени проучвания или персонален клиничен опит. Sostak

и сътр. провеждат отворено проучване, използвайки 50 U, приложени инсилатерално на болката. Те не установяват ефективност при епизодичната форма. Постигната е пълна ремисия при един от пациентите с хронично КГ, двама от тях получават подобрене по отношение на честотата и интензитета на пристъпите (30% ефективност при хронично КГ) (32). Данните са недостатъчни, за да се направят някакви заключения относно ефективността на BoTA. Клиничният практически опит с BoTA при рефрактерни на друго медикаментозно лечение пациенти, показва, че отговорът към тази терапия е частичен и често непредсказуем.

Транзиторна/междинна профилактика

Кортикостероиди

Въпреки, че все още механизмът на действие на кортикостероидите (КС) при КГ, остава неизяснен, оралните и интравенозни КС се използват за транзиторна профилактика и постигане на бърз кластерен контрол (20). КС показват подобни резултати и при епизодичното и при хроничното КГ. Клиничният опит е показал добри резултати при единична доза prednisolone 60 mg/дневно или по-висока доза. Единичната доза интравенозен methylprednisolone (30 mg/kg за 3 часа), приложен след началото на кластерния период, също е показал прекратяване на пристъпите, но само при епизодичната форма на КГ. Интравенозните КС, понякога последвани от орални КС, също биха могли да бъдат полезни в транзиторната профилактика на КГ (5). Проблемът на кортикостероидното лечение е тенденцията за кортикозависимост при някои от пациентите, като впоследствие главоболието може да се трансформира от епизодично в хронично. КС трябва да се използват най-вече при еКГ за кратки периоди от време. В удължени кластерни периоди, и при хроничните форми, когато намаляваме дозите (по-малко от 25 mg prednisolone или 4 mg dexamethasone), болката може да се възвърне и да

настъпи нов кластърен период. При тези обстоятелства, КС терапия може да влоши състоянието на болния (27). Ако по време на намаляване на дозите (т.н. "опашка"), наблюдаваме влошаване на симптоматиката (например усилване на болката), трябва да удължим лечението и да се опитаме да не включваме КС при последващи кластърни периоди. КС се използват по-често при епизодичната и по-рядко при хроничната форма на КГ. Подходящи са като абортивна терапия при пациенти с рефрактерни хронични форми, които имат висока честота на пристъпите и не отговарят на парентерално лечение с кислород или триптани; или когато е необходимо допълнително лечение, поради лични изисквания - интервю за работа, пътуване в чужбина и др.

Ergotamine tartrate и DHE

Ерготаминът и неговите деривати също се използват за преходната/транзиторна профилактика, въпреки, че няма много клинични проучвания, които да подкрепят тяхната употреба (24). Ergotamine tartrate, 3-4 mg дневно, разделен в няколко приема, може да бъде предписан за 2 до 3 седмици, като транзиторна профилактика (13). Вземането на медикамента точно преди лягане би могло да предотврати нощните пристъпи (20). Транзиторната и поддържащата профилактика могат да бъдат стартирани едновременно, за да успеят поддържащите лекарства да получат добър отговор още от първото приложение, докато превантивните медикаменти достигнат своята ефективна доза. Този процес може да отнеме няколко седмици.

Нервни блокади

Инфилтриране на nervus occipitalis major с КС, с или без добавен локален анестетик е доказало своята ефективност, не само като транзиторна профилактична техника. В някои случаи нервната блокада може да прекрати кластърния период (24). Нежеланите лекарствени реакции, свързани с това лечение са преходна

локална болезненост, синкопални прояви, преходно главозамайване, локална алопеция или кожна атрофия. Ефективността и безопасността метода са анализирани в швейцарско отворено ретроспективно проучване на 60 пациента с еКГ и хКГ (30). В това проучване, почти 80% от всички инфилтрации показват пълен или частичен отговор (45% пълен отговор, 35% - частичен), при 20% няма особена полза за пациента (16). При 87% от пациентите с еКГ се отчита отговор към този вид лечение (63% с пълен отговор и 24% с частичен). При пациентите с хКГ 73% отговарят на лечението (30% с пълен отговор и 43% с частичен отговор). Отчетеният ефект е със средна продължителност от 3.5 седмици (средно 25 дни при еКГ и 14 дни при хКГ). Анализирането на приложението на нервна блокада в областта на nervus occipitalis major не показва значими разлики между унилатералните (на страната на болката) или билатералните инфилтрации. При пациентите с хКГ, обаче тенденцията за пълен отговор след двустранна инфилтрация е по-голяма (16). Спекулативно е дали добрият ефект е следствие на дозата или се дължи на билатералната апликация. Ефективността на тази техника би могла да се обясни с билатералната периферна блокада на тригемино-цервикалната система, която стои в основата на патофизиологичните механизми при КГ (30).

В друго, двойно сляпо проучване, Ambrosini и сътр. изследват единични инжекционни апликации при 23 пациента, сравняващи betamethasone с плацебо (saline). Болката е овладяна със стероида в повече от 80% от случаите, докато никаква полза не се отчита при тези, лекувани с плацебо (3). Други проучвания потвърждават факта, че техниката е ефективна спрямо плацебо, не само при КГ, но и при други първични главоболия (30). Въпреки, че процедурата отнема няколко минути, един от основните недостатъци на техниката са изразените вазо-вагални

странични явления, които могат да се появят при някои пациенти. Препоръчва се пациентите да не шофират през следващите няколко часа, като обикновено те могат да се върнат на работа до 24 часа след процедурата.

Заключение

КГ е сравнително рядко заболяване и фармакологичното му лечение е трудно. Повечето пациенти с КГ се нуждаят от експертното мнение на специалисти по главоболие. Ако се разпознае навреме, КГ може успешно да се повлияе медикаментозно и дори пристъпите да бъдат предотвратени. Закъснението в поставянето на диагнозата обаче, води до закъснение и в започването на правилно лечение, което понякога е причина за усложняването на състоянието и поява на резистентност. Обикновено конвенционалната фармакологична терапия е по-успешна при пациентите с еКГ, отколкото при тези с хКГ. Въпреки че и при двете форми се използват почти едни и същи медикаменти, при пациентите с хКГ профилактичната медикация трябва да бъде оптимизирана. При тях би могла да се разглежда и възможността за предприемане на инвазивни хирургични интервенции (8).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Веселина Грозева
 Университетска многопрофилна болница
 за активно лечение по неврология и
 психиатрия "Св. Наум"
 ул. "Любен Русев" 1
 1113 София
 e-mail: v.grozeva@yahoo.com

Address for correspondence:

Vesselina Grozeva, MD
 University Neurological Hospital "St. Naum"
 1, Louben Roussev str.
 Sofia 1113, Bulgaria
 e-mail: v.grozeva@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Миланов, И., Главоболие. Медицина и физкултура, София 2011, 284-5.

2. Чипилски, Л., Велчева, И., Горанов, Кр., Социално-медицински проблеми на кластерното главоболие. Социална медицина, 3/4 *1997, 13-14.

3. Ambrosini, A., Vandenhede, M., Rossi, P., et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. Pain, 2005, 118, 92-96.

4. Andersson, P. G., Jespersen, L. T., Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. Cephalalgia, 1986, 6, 51-54.

5. Antonaci, F., Costa, A., Candeloro, E., et al. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. Cephalalgia, 2005, 25, 290-295.

6. Ashkenazi, A., Schwedt, T. Cluster headache-acute and prophylactic therapy. Headache, 2011, 51 (2), 272-86.

7. Bartsch, T., Levy, M. J., Knight, Y. E., Goadsby, P. J. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypo]orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. Pain, 2004, 109(3), 367-78.

8. Becker, W. J. Cluster headache: conventional pharmacological management. Headache, 2013, 53(7), 1191-6.

9. Bussone, G., Leone, M., Peccarisi, C., et al. Double blind comparing at lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. Headache, 1999, 30, 411-417.

10. Cohen, A. S., Burns, B., Goadsby, P. J. High flow oxygen for treatment of cluster headache. A randomized trial. JAMA, 2009, 302, 2451-7.

11. Disabato, F., Fusco, B. M., Pelaia, P., Giacobozzo, M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. Pain, 1993, 52, 245.

12. Dodick, D. W., Rozen, T. D., Goadsby, P. J. & Silberstein, S. D. Cluster headache. Cephalalgia, 2000, 20, 787-803 London. ISSN 0333-1024.

13. Ekbom, K., Hardebo, J. B. Cluster headache: Aetiology, diagnosis and management. Drugs, 2001, 62, 61-69.

14. Ekbom, K., Krabbe, A., Micieli, G., et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6mg) (Sumatriptan Long-Term Study Group). Cephalalgia, 1995, 15, 230-6.

15. Ekbom, K. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. N Engl J Med, 1991, 325(5), 322-6.

16. Gantenbein, A. R., Lutz, N. J., Riederer, F. et al. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. Cephalalgia, 2012, 32(8), 630-634.

17. Gobel, H., Lindner, V., Heinze, A., Ribbat, M., Deusch, I. G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. Neurology, 1998, 51, 908-11.

18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia,

- 2013, 33(9), 629-808.
19. Horton, B.T. Histaminic cephalalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 1956, 31, 325-33.
 20. Jurgens, T. P., May, A. Chronic cluster headache: how much does treatment cost? *Schmerz*, 2010, 24(3), 221-225.
 21. Kittrelle, J. P., Grouse, D. S., Seybold, M. E. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol.*, 1985, 42, 496-498.
 22. L?inez, M. J., Pascual, J., Pascual, A. M., et al. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache*, 2003, 43(7), 784-9.
 23. Law, S., Derry, S. and Moore, R. A. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, 4, CD008042.
 24. Leone, M., Franzini, A., Cecchini, A. P., et al. Cluster headache: pharmacological treatment and neurostimulation. *Nat Clin Pract Neurol.*, 2009, 5, 153-162.
 25. Leone, M., Rappoport, A. Preventive and surgical management of cluster headache. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 809-814.
 26. Manzoni, G. C. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia*, 1999, 19, 88-94.
 27. Mateos, V., Pareja, J. A., Pascual, J. Cefalea primaria en trueno "Tratado de cefaleas" V eds. Luzan 5 SA ediciones. Madrid, 2009, ISBN: 978-84-7989-535-8.
 28. Nesbitt, A. D., Goadsby, P. J. Cluster headache. *BMJ*, 2012, Apr 11, 344:e2407.
 29. Pascual, J., L?inez, M. J., Dodick, D., Hering-Hanit, R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache*, 2007, 47(1), 81-9.
 30. Peres, M. F., Stiles, M. A., Siow, H. C., Rozen, T. D., Young, W. B., Silberstein, S. D. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia*, 2002, 22(7), 520-2.
 31. Rasmussen, B. K. Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalalgia*, 1999, 25, 20-3.
 32. Sostak, P., Krause, P., F?rderreuther, S., et al. botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain*, 2007, 8(4), 236-41.
 33. Steinert, T. J., Hering, R., Couturier, E. G. M., et al. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*, 1997, 17, 673-675.

КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ И ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ТЯХ ПРИ ФИБРОМИАЛГИЯ

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ И ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ТЯХ ПРИ ФИБРОМИАЛГИЯ

В. Решкова

*Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски" - София*

ФМ се характеризира с генерализирани болки, персистиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 болезнени точки. Четири терапевтични групи с ФМ и здрави контроли за изследвани в продължение на 3 месеца в Клиника по ревматология, София. Проследи се прецизно промяната на прага на болката във всички болезнени точки с долориметрия, измерена в kg/cm^2 с долориметър на Fisher. Оценката на придружаващите клинични симптоми се извърши чрез самостоятелен отговор на въпроси, които са оценени по 5-степенна скала. Получените резултати имат практическа значимост и дават увереността да се изследват всички придружаващи симптоми при ФМ, да се отчита връзката между тях и да се наблюдава комплексното им повлияване от проведеното лечение

Ключови думи: фибромиалгия, болка, клинични прояви

I. Въведение.

През 1990 година са въведени критериите за диагноза на фибромиалгията (ФМ) на Американска колегия по ревматология (ACR). ФМ се характеризира с генерализирани болки, персистиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 болезнени

SUMMARY

CLINICAL SYMPTOMS AND THEIR RELATIONS IN FIBROMYALGIA

V. Reshkova

*University Multiprofile Hospital
"St. Ivan Rilski" - Sofia*

Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread pain lasting for a minimum of three months, and pain at mechanical pressure in at least 11 of the 18 tender points. Four treatment groups with fibromyalgia (FM) patients and a healthy control group were followed within 3 months in the Clinic of rheumatology, Sofia. The study followed with precision the changes of the pain threshold measured in kg/cm^2 in all tender points applying dolorimetry by the Fisher dolorimeter. The accompanying clinical symptoms were evaluated by a 5-point grading system. These results are useful for the everyday clinical practice and treatment of fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia, pain, clinical manifestations.

точки. Прагът на болката в тези точки трябва да е с по-малко налягане от $4 \text{ kg}/\text{cm}^2$. Болката е основен симптом и на него се основават критериите за поставяне на диагноза. В началото болката е локализирана, например в шия, гръден или поясен отдел двустранно, на нивото на раменете, след което се превръща в дифузна и

хронична. Болката е постоянна, по-силна при физическа активност, но присъства и в покой. Описва се от болните като пареща, опасваща, ирадираща, режеща, спазматична. Болните с ФМ се оплакват от постоянна умора, сънят е нездрав и невъзстановяващ, с голям брой събуждания, имат автономни нарушения и са склонни към депресивни прояви (2,4). За да развие пациентът ФМ, трябва да има определени личностни характеристики. Отнася се за "фибромиалгичната личност" с нейните типични особености. Тези хора са перфекционисти и максималисти, лесно се поддават на стрес, но крият това и са разгрозителни (1). Връзката и отношенията между отделните клинични симптоми при ФМ са важна част от общото мониториране и лечение на болестта (8).

II. Клиничен материал и методи.

Целта на настоящото клинично проучване е да се изследва комплексно фибромиалгичната личност и да се проследи връзката между клиничните оплаквания.

Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски" и МЦ "Фокус 5" за периода 2007-2012 година. Изследвани се амбулаторно и стационарно болни. Те са разделени в 4 терапевтични групи, лекувани с различни медикаменти - trazodone, pregabalin, mydocalm и tizanidine в продължение на 3 месеца, 1 група нелекувани болни и 1 контролна група здрави лица (1). На **Таблица 1** са представени демографските характеристики на лекуваните болни.

Табл. 1. Демографски характеристики на всички болни с ФМ.

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	97
Брой (% жени)	86 (88,5%)
Съотношение жени : мъже	8 : 1
Възраст (год.), средна ± SD(стандартно отклонение) ранг	20-71; 46,5 ± 11,4
Продължителност на ФМ (год.)	1 - 44; 6,1 ± 8,68
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	19 - 63; 40,5 ± 11,3

Методи.

2.1. Анамнеза и преглед на болните.

2.2. Измерване на прага на болката в 18 болезнени точки

Проследи се прецизно промяната на прага на болката във всички болезнени точки с долориметрия, измерена в kg/cm² с долориметър на Fisher. Оцени се с точна цифра стойността на прага на болката и нейната промяна след 3 месеца.

2.3. Оценка на придружаващите клинични оплаквания на болните - нарушения в съня, главоболие, автономни нарушения, наличие на дифузни болки. Оценката се извършва чрез самостоятелен отговор на въпроси за всички придружаващи симптоми, които са оценени по 5-степенна скала.

2.4. Параклинични методи - изключи се активно възпалително и системно заболяване чрез изследване на лабораторни показатели

2.5. Статистически методи - ANOVA, факторен анализ, корелационен анализ, Paired Samples Test.

Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0 (1).

III. Резултати.

1. Резултати от оценка на корелацията на динамиката на прага на болка в болезнените точки и промяната на другите клинични симптоми за всички болни, сравнени със здрави лица.

Ниският праг на болка е основният критерий за поставяне на диагноза. Всички пациенти имат други придружаващи оплаквания, които влошават тяхното общо състояние и качеството на живот. Те присъстват като критерии за диагноза във всички разработки за ФМ преди 1990 година. Въпреки, че не са включени в критериите на ACR 1990, всички автори препоръчват да се оценяват и проследяват придружаващите клинични симптоми (9).

Това налага търсенето на корелационна зависимост между тях и прага на болката. По този начин може да се прецени по-добре комплексното състояние на фибромиалгичната личност, да се проследи ефекта от лечението.

При анализа на нашите резултати се установява линейна отрицателна корелация между прага на болка и нарушенията в съня, главоболието и автономните промени, т.е. повишаването на прага на болка след лечението води до намаляване на интензивността на описаните клинични симптоми. Всички корелации са несигнификантни.

Установява се слаба положителна връзка между прага на болка и умората, между прага на болка и дифузните болки. Всички корелации на несигнификантни. (Таблица 2).

Табл. 2. Коефициенти на корелация между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания при всички болни и здрави (95%CI).

Праг на болка	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни промени	Дифузни болки
Всички болни	0.028	- 0.11	- 0.008	- 0.05	0.08
Всички здрави	0.11	0.00	- 0.11	- 0.19	- 0.22

Високите стойности на прага на болка при здравите са свързани с нискостепенно оплакване от главоболие ($p=0,5$), леко изразени автономни промени ($p=0,25$), леко изразени дифузни болки ($p=0,18$). Всички коефициенти на корелация са несигнификантни.

Болните се различават от здравите по наличието на по-силно изразена корелация между прага на болка и нарушенията в съня, между прага на болка и дифузните болки. При здравите се установява по-силно изразена корелация между прага на болка и умората, главоболието и автономните нарушения, в сравнение с болните. Получените резултати дават основание при прегледа на болните в практиката да се обърне внимание на проследя-

ването на нарушенията в съня и дифузните болки, да се търси връзка с понижения праг на болка. От получените резултати се вижда, че при болните с ФМ между прага на болка и нарушенията в съня, главоболието и автономни промени, съществува отрицателна корелация.

2. Едномерни корелационни зависимости между придружаващите клинични симптоми при болните с ФМ и здравите лица.

При болните с ФМ се установява умерена положителна корелация между придружаващите симптоми. Намаляването на интензивността на всеки един от симптомите води до понижаване на интензивността на останалите. Корелационната зависимост между всички симптоми е статистически значима (Таблица 3).

Табл. 3. Коефициенти на корелация между придружаващите клинични симптоми при ФМ ($n=97$, $*p<0,01$, $**p<0,001$).

Клинични симптоми	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1.00	0.36**	0.41**	0.33*	0.26
Нарушения в съня	0.36**	1.00	0.44**	0.34*	0.30*
Главоболие	0.41**	0.44**	1.00	0.54**	0.18
Автономни нарушения	0.33*	0.34*	0.54**	1.00	0.47**
Дифузни болки	0.26	0.30*	0.18	0.47**	1.00

При здравите лица има слаба до умерена положителна корелация между клиничните симптоми. Всеки симптом корелира с останалите. Статистически достоверна разлика се наблюдава при корелацията между наличието на главоболие и автономни нарушения ($p=0,0013$), на нарушенията в съня и главоболието ($p=0,004$), на нарушенията в съня и автономните нарушения ($p=0,0001$), между главоболието и умората ($p=0,0173$), между автономните нарушения и дифузните болки ($p=0,0020$) (Таблица 4).

Табл. 4. Коефициент на корелация между придружаващите клинични симптоми при здрави (n=39, *p<0,05, **p<0,001).

Клинични симптоми	Умора	Нарушения в съня	Главоболие	Автономни нарушения	Дифузни болки
Умора	1.00	0.29	0.38*	0.23	0.11
Нарушения в съня	0.29	1.00	0.45**	0.58**	0.24
Главоболие	0.38*	0.45**	1.00	0.50**	0.24
Автономни нарушения	0.24	0.58**	0.50**	1.00	0.48**
Дифузни болки	0.11	0.24	0.24	0.48**	1.00

Между всички придружаващи клинични прояви има положителна корелация, с умерена степен при болните и слаба до умерена степен при здравите, с по-силно изразена статистическа значимост при болните с ФМ.

Получените резултати имат практическа значимост и дават увереността да се изследват всички придружаващи симптоми при ФМ, да се отчита връзката между тях и да се наблюдава комплексното им повлияване от проведеното лечение (1).

IV. Дискусия

Концепцията за прага на болка и болезнените точки е много важна и тя е залегнала като проблем и в други научни разработки (1,5). Пониженият праг на болка в болезнените точки остава водещият фактор за възникване и развитие на ФМ, повлиява качеството на живот на болните.

Оценката на етиологичните причини и патофизиологичните механизми за развитие на ФМ показват, че различни соматични причини (мускулна микротравма, мускулна преумора) в комбинация с ниска устойчивост на психологични травми поровокират хронична болка и умора. От своя страна те предизвикват промени в съня, неспокоен сън, които засилват болката и умората (3). Връзката между тези симптоми е

оценена в корелационните зависимости при нашите болни. Според резултатите от нашето наблюдение намаляването на умората и нарушенията в съня корелират с намаляването на интензивността на хроничната болка при всички лекувани болни. Болката и умората са стресови фактори за организма (1). През 1997 г. Frederick Wolfe оценява връзката на болката при ФМ с останалите клинични прояви като слаба, линейна, чрез коефициент RDI (ревматологичен дистрес индекс). Този коефициент е съвкупност от проявите на болка, тревожност, депресия и умора при пациенти с ФМ. Диагнозама е поставена според критериите на ACR 1990. Прагът на болка е измерен при първичен преглед с долориметър на Fisher. Средният праг на болка за пациентите с ФМ е 2,7 kg/cm², при здравите жени е 4,25 kg/cm², при мъжете 6,0 kg/cm² (7). Според нашите резултати средният праг на болка при здравите е по-нисък - 3,83 kg/cm², но те имат по-малко от 11 болезнени точки. Като статистически анализ е използван корелационния коефициент на Pearson. В нашата работа е използван същият коефициент за корелационните зависимости между прага на болка и придружаващите клинични оплаквания. Frederick Wolfe включва оценка на тревожност, депресия, болка, промени в съня и умора. Той установява, че връзката между придружаващите симптоми и болезнените точки е вариабилна (7), но има статистически сигнификантна корелация между броя на болезнените точки и RDI, между средния праг на болка и RDI. В нашата разработка се установява, че при болните с ФМ между прага на болка и нарушенията в съня, главоболието и автономните промени, съществува отрицателна корелация. Между всички придружаващи клинични прояви има положителна корелация, с умерена степен при болните и слаба до умерена степен при здравите, с по-силно изразена статистическа значимост при болните с ФМ. Следователно придружаващите клинични

оплаквания са свързани помежду си. Прилагайки лечение трябва да търсим и оценяваме подобрение на всички клинични оплаквания. При неповлияване на конкретен симптом е необходимо добавяне на медикамент, който е с предполагаем ефект.

Болката, умората и промените в съня представляват централните аспекти на един и същ психо-соматичен модел (3). Този модел е прототип на «фибромиалгичната личност». Ако не се повлияе от лечението се развиват депресивни симптоми (5,6). Групите медикаменти, които се използват за лечение на ФМ доказват своя ефект и при нашите болни, като се повлияват клиничните симптоми. Правилният подбор на лечението води до добър «мениджмънт» на ФМ (3).

V. Извогу:

1. При болните с фибромиалгия има положителна корелация в умерена степен между всички придружаващи клинични прояви с изразена статистическа значимост. Лечението на един клиничен признак води до подобрение и на другите оплаквания.

2. При здравите също има положителна корелация между отделните симптоми, но в по-слаба степен, в сравнение с болните с ФМ.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Решкова, д.м.
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
1612 София, ул. "Урвич"
e-mail: v_reshkova@abv.bg

Address for correspondence:

V. Reshkova, D.M.
University Multiprofile Hospital
"St. Ivan Rilski" - Sofia
Sofia 1612, Bulgaria
ul. "Urovich"
e-mail: v_reshkova@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Решкова, В. Изследване и анализ на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти. Дисертация за присъждане на научно-образователна степен "Доктор", София, 2013.
2. Haron, L. A., Bradley, L. A., Alarcon, G. S. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness, *Arthritis Rheum.* 1996, 39, 436-445.
3. Knipping, A. *Clinic of rheumatology.* Friesland. 1995.
4. Mejjad, O. Fibromyalgie: Tableau clinique. Comment faire le diagnostic? *Refflexion Rhum.* 2002, 9, 11.
5. Muller-Ehrenberg, H. *World congress of myopain,* 2010.
6. Staud, R. The Abnormal Central pain processing mechanism in patients with fibromyalgia. *Fibromyalgia Frontiers.* 2002, 10, 3, 18.
7. Wolfe, F., Anderson, J., Harkness, D. et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in FM. *Arthr Rheum* 1997, 40, 1560-70.
8. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B. et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990, 33, 160-172.

УМОРА ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

РЕЗЮМЕ

УМОРА ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ

В. Решкова

*Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски" - София*

Фибромиалгията (ФМ) се характеризира с генерализирани болки, персистиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 точки. Четири терапевтични групи с ФМ и група здрави контроли за изследвани в продължение на 3 месеца в Клиника по ревматология, София. Оценката на умората при ФМ се извърши чрез скала за хронична умора (FSS) и модифицирана скала за умора (MFIS). Получените резултати имат практическа значимост и дават увереността да се изследват придружаващите симптоми при ФМ, да се отчита връзката между тях и да се наблюдава комплексното им повлияване от проведеното лечение

Ключови думи: фибромиалгия, умора, клинични прояви

Увод

Още Хипократ описва дифузни мускулно-скелетни болки. От средата на 20-ти век учените търсят връзка между дифузните мускулни болки, умората, невъзстановителния сън и психическото натоварване (8). През 1990 година са въведени критериите за диагноза на фибромиалгия (ФМ) на Американската колегия по ревматология (ACR). ФМ се характеризира с генерализи-

SUMMARY

FATIGUE IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA

V. Reshkova

*University Multiprofile Hospital
"St. Ivan Rilski" - Sofia*

Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread pain lasting for a minimum of three months and pain at mechanical pressure in at least 11 of the 18 tender points. Four treatment groups with FM patients and a healthy control group were followed within 3 months in the Clinic of rheumatology, Sofia. The fatigue was assessed by a Fatigue Severity Scale (FSS) and a Modified Fatigue Impact Scale (MFIS). These results are useful for the everyday clinical practice and treatment of fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia, fatigue, clinical manifestations.

рани болки, персистиращи повече от 3 месеца, които са спонтанни, дифузни, продължителни и необясними; болка при механичен натиск в 11 от 18 точки. Прагът на болката в тези точки трябва да е с по-малко налягане от 4 kg/cm² (10). Клиничната картина на ФМ е много разнообразна. Един от най-честите симптоми е хроничната умора. Тя е налице още сутрин при събуждане, понякога присъства до следобяг, придружена е с

усещане за сутрешна скованост. Когато умората се придружава с уморяемост при физическо усилие, то е минимално и влошава общото състояние на болния (2).

Клиничен контингент и методи

Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ "Св. Иван Рилски" и МЦ "Фокус 5", София за периода 2007-2012 година. Изследваните болни са разделени в 4 терапевтични групи, лекувани с различни медикаменти - trazodone, pregabalin, tudocalm и tizanidine в продължение на 3 месеца, 1 група нелекувани болни и 1 контролна група здрави лица (1). На **Таблица 1** са представени демографските характеристики на лекуваните болни. Болните не се различават от здравите по демографски характеристики.

Табл. 1. Демографски характеристики на всички болни с ФМ.

Демографски характеристики	Стойности
Брой болни	97
Брой (% жени)	86 (88,5%)
Съотношение жени : мъже	8 : 1
Възраст (год.), средна ± SD(стандартно отклонение) ранг	20-71; 46,5 ± 11,4
Продължителност на ФМ (год.)	1 - 44; 6,1 ± 8,68
Средна възраст при началото на оплакванията (год.) ± SD (стандартно отклонение) ранг	19 - 63; 40,5 ± 11,3

Методи

2.1. Анамнеза и преглед на болните. При анамнезата на болния се обърна специално внимание на давността на ФМ, на етиологичните фактори за възникване на ФМ, социалната заетост и образованието на болния, наличие на умора, главоболие, нарушения в съня и автономни нарушения.

2.2. Измерване на прага на болката в 18 точки за поставяне на диагнозата ФМ.

Проследи се прецизно промяната на прага на болката във всички болезнени точки с долори-

метрия, измерена в kg/cm² с долориметър на Fisher.

2.3. Оценка на умората.

Умората се оцени по скала за умора (FSS - Fatigue Severity Scale) и модифицирана скала за умора (MFIS - Modified Fatigue Impact Scale). Модифицираната скала за умора се състои от физикална, когнитивна и психосоциална подскала. Зададени са 21 въпроси, оценявани с точки от болните. Тези въпроси служат за оценка на промяната във физическата активност, когнитивните функции и социалните контакти.

2.4. Параклинични методи - изключи се активно възпалително и системно заболяване чрез изследване на лабораторни показатели

2.5. Статистически методи - ANOVA, факторен анализ, корелационен анализ, Paired Samples Test. Статистическата обработка на данните се извърши чрез софтуерната статистическа програма SPSS-13.0 (1).

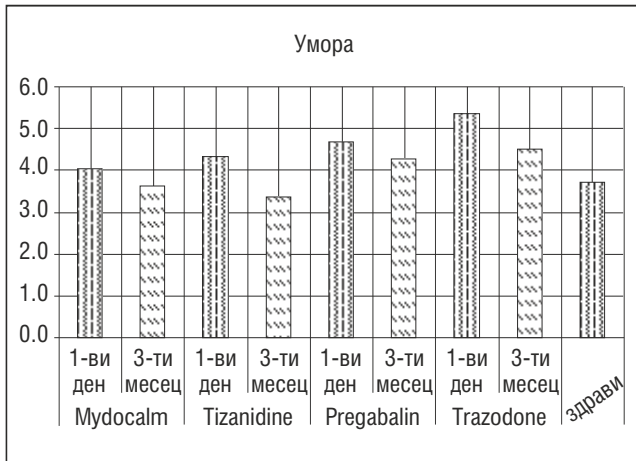
Резултати

1. Резултати от динамиката на умората

На **Графика 1** се проследява динамиката на умората преди и след 3-месечен период на лечение в 4 терапевтични групи и контролна група здрави. Повлияването на показателя умора при болните, лекувани с tizanidine е с 0,73, 16%, p=0,19 (преди лечение - средна аритметична стойност ± стандартно отклонение 4,57 ± 1,65, мин. 1, макс. 7, след лечение 3,84 ± 1,78, мин. 1, макс. 6); trazodone е с 0,85, 15,7%, p=0,047 (преди лечение 5,4 ± 1,33, мин. 2, макс. 7,5, след лечение 4,55 ± 1,32, мин. 1,8, макс. 6,3); с pregabalin - 0,47; 10 %, p=0,34 (преди лечение 4,63 ± 1,82, мин. 1, макс. 7, след лечение 4,16 ± 1,71, мин. 1, макс. 7); с tudocalm - 0,37, 9%, p=0,52 (преди лечение 4,21 ± 1,87, мин. 1, макс. 7, след лечение 3,87 ± 2,14, мин. 1, макс. 6). Средната стойност на умората при здрави е 3,726. По показателя умора няма статистически достоверна разлика в средните величини.

Приложени за намаляване на умората, медикаментите се подреждат в следния ред:

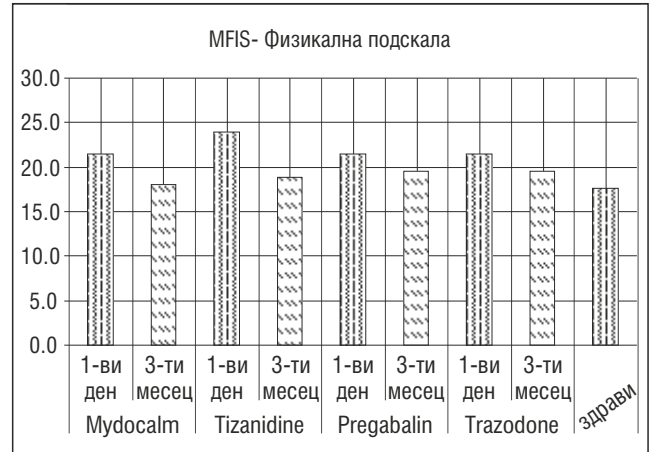
tizanidine, trazodone, pregabalin u mydocalm. Със своя анксиолитичен ефект върху ЦНС, tizanidine u trazodone имат близък и по-добър от останалите лекарства ефект. Те са средство на избор при пациентите с ФМ с придружаваща умора в практическата работа (1).



Граф. 1. Динамика на умората преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави лица ($p > 0,05$).

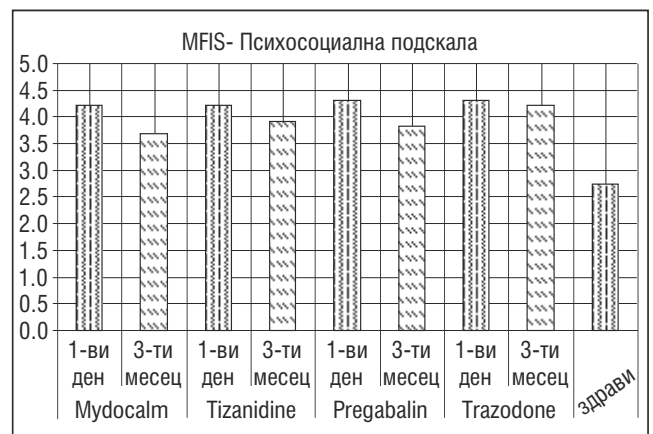
2. Резултати от динамиката на хроничната умора по MFIS.

Динамиката на хроничната умора е изследвана чрез модифицирана скала за умора. Няма статистически достоверна разлика в ефекта на медикаментите върху хроничната умора. MFIS има три подскала. Първата подскала е физикалната, оценката варира от 0 до 36 точки (MFIS-физикална подскала) (Графика 2). Тя показва резултатите от физическата активност и работоспособността на болния в ежедневието. При болните, лекувани с mydocalm намаляването на умората е с 3,45; 16,7%; $p > 0,05$; с tizanidine е с 4,067; 16,2%, $p > 0,05$; с trazodone е с 1,96, 9%, $p > 0,05$, в групата с pregabalin - с 2,52; 9%; $p > 0,05$. Средната стойност на умората при здрави е 10,5. По показателя умора, статистически достоверна разлика в средните величини се наблюдава между здравите и всички групи болни, няма статистически достоверна разлика преди и след лечението в отделните групи по MFIS-физикална подскала (Графика 2).



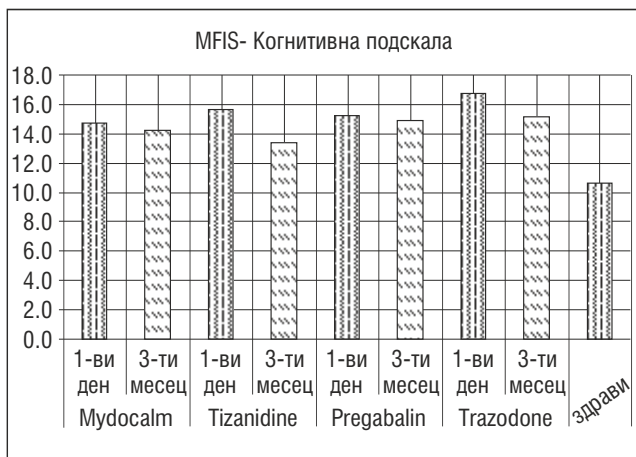
Граф. 2. Динамика на хроничната умора по MFIS - физикална подскала, преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p > 0,05$).

Втората подскала е психосоциалната, оценката варира от 0 до 8 точки. Тази скала представя резултатите от възможностите за контакти и социална дейност на болния в обществото. Намаляването на умората по психосоциалната подскала при болните, лекувани с mydocalm е с 0,54; 11%; $p > 0,05$, в групата с pregabalin - с 0,43, 10%, $p > 0,05$; с tizanidine - 0,32; 7,5%; $p > 0,05$, с trazodone - 0,09, 2%, $p > 0,05$. Средната стойност на умората при здрави е 2,74. По показателя умора по психосоциална подскала, статистически достоверна разлика в средните величини се наблюдава между здравите и всички групи болни (Графика 3).



Граф. 3. Динамика на хроничната умора по MFIS - психосоциална подскала, преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p > 0,05$).

Третата подскала е когнитивната (от 0 до 40 точки). Тя представя резултатите от възможностите за когнитивни функции на болния. Повлияването на умората по когнитивната подскала при болните, лекувани с tizanidine е с 2,23; 13,7%, $p > 0,05$, с trazodone - 1,52; 9,5%, $p > 0,05$, с tudocalm - намаляването на умората е с 0,49; 3,5%, $p > 0,05$, в групата с pregabalin - с 0,18, 1%, $p > 0,05$. Средната стойност на умората при здрави е 10,63. По показателя умора по когнитивна подскала, статистически достоверна разлика в средните величини се наблюдава между здравите и всички групи болни (Графика 4).



Граф. 4. Динамика на хроничната умора по MFIS - когнитивна подскала, преди и след лечението в 4 терапевтични групи и контролна група здрави ($p > 0,05$)

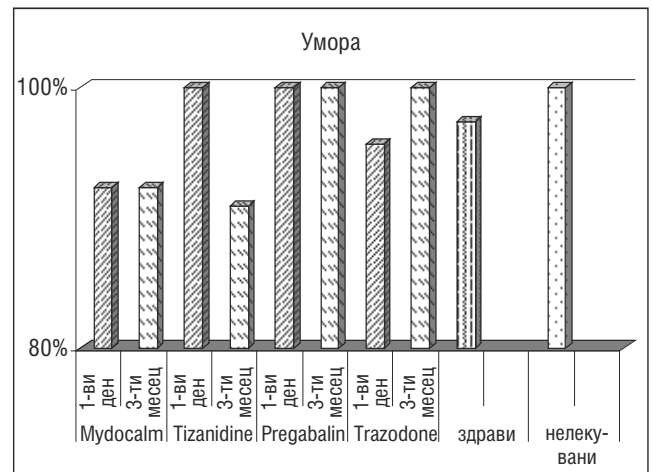
3. Процентно разпределение на болните с умора.

Умората се повлиява най-трудно при болните с ФМ. Преди лечението 97,5% от всички болни (лекувани и нелекувани) са с умора. Прави впечатление, че само 3% от здравите нямат умора, останалите 97% се оплакват от хронична умора.

В групата на болните лекувани с tizanidine и pregabaline всички болни в началото на лечението имат умора. След 3 месеца умората не се повлиява напълно в групата болни, лекувани с pregabaline. В групата, лекувани с tizanidine, 9% от болните са без умора след лечението. В групата на болните, лекувани с tudocalm, преди

лечението 82% са с умора, като тя намалява и след лечението още 13% от болните нямат умора. В групата на болните, лекувани с trazodone, се увеличава броят им след лечението, въпреки, че средната интензивност на умората намалява (представено е на Графика 1).

Всички нелекувани болни съобщават за умора, но тя не е проследена във времето (Графика 5).



Граф. 5. Процентно разпределение на болните от всички групи и здравите с умора.

Направеният анализ показва, че българската популация - болни от ФМ и здрави страдат от хронична умора. Повишаващият се стрес и натовареност сред населението и всички фактори за развитие на ФМ са причини, водещи до придружаваща умора. От получените резултати следва, че tudocalm е с най-добър ефект върху пълното отстраняване на умората, но само при определен процент от пациентите, следван от tizanidine. Мускулните релаксанти чрез въздействие върху спастичността на мускулите оказват положително влияние върху умората (1).

Обсъждане

В нашата клинична разработка умората се повлиява от всички медикаменти, но в различна степен. В клиничните проучвания обикновено се използва FIQ (Fibromyalgia Impact Questionare), който е комплексен въпросник за умора, физическа активност, тревожни и депресивни

промени. Той е комбиниран и за всяко клинично оплакване има средно 2-3 въпроса. Използването на този въпросник не е достатъчно, за да даде подробна информация за всеки симптом. Затова в нашата разработка са залегнали 2 въпросника за умора (FSS и MFIS) и един въпросник за останалите симптоми със степени. Въпросниците за умора са прилагани при системен лупус еритематозес и се оказват с висока информативна стойност при тази болест (6). Тези факти са довели до избора на посочените въпросници при ФМ за нашата популация.

В статията на Chardran A. от хронична умора се оплакват 9,5% в групата с лека ФМ, 53,1% от групата със средно-тежка ФМ и 43,6% от пациентите с тежка ФМ (3). Според резултатите от нашето наблюдение, в групата на лекуваните с tizanidine и pregabalin, всички болни имат умора. След 3 месеца, тя не се повлиява при болните, лекувани с pregabalin. След лечение с tudocalm 13% от болните са без умора, 9% - след приложение на tizanidine. Съществено е да се отбележи, че 97% от здравите имат умора. Направеният анализ показва, че българската популация страда от хронична умора. От получените резултати следва, че tudocalm е с най-добър ефект върху умората при част от болните, но не и върху средната степен на умора, следван от tizanidine. В практическата работа е необходимо да се вземат под внимание миорелаксантите, и по-точно tizanidine, когато болните съобщят за хронична умора. Като средностепенно повлияване на умората, tudocalm има по-слаб ефект. За приложението на tizanidine при ФМ е намерено, че повлиява концентрацията на субстанция Р в ликвора и намалява интензивността на болката при ФМ (3,4,7). Както в цитираните статии (3,4), нашите болни с ФМ имат всички придружаващи прояви на ФМ - промени в съня и непълноценен сън, главоболие, сърдечни палпитации, синдром на Raynaud и синдром на разгразненото черво. Всички болни след лечението имат положително

повлияване на клиничните симптоми в сравнение с началото (1).

Според Yacizi K. и сътр. след болката, умората е следващият инвалидизиращ симптом и влошава качеството на живот на болните с ФМ (9). В други студии се отбелязва значително повлияване на степента на умората след физически упражнения и гимнастика (5). В някои разработки се отбелязва, че качеството на живот на болните с ФМ, свързано с болката и придружаващите клинични оплаквания е изключително ниско. Затова е необходимо пациентите да бъдат информирани за тяхната болест и да се провежда обучение за общуване и поддържане на добро качество на живот. То е свързано с повишаване прага на болка в резултат на проведено лечение с медикаменти или немедикаментозно лечение. Необходимо е изработването на индивидуална програма за лечение и обучение на болните за повлияване на всички останали оплаквания при ФМ. Затова първичните грижи в семейството са важни за успеха от лечението. Полагането на грижи от страна на работодателя и първичните медицински центрове, повишаване на заплащането, социализиране на тези болни, е от съществено значение за успеха от лечението (5,9).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Решкова, г.м.
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Иван Рилски"
1612 София, ул. "Урвич"
e-mail: v_reshkova@abv.bg

Address for correspondence:

V. Reshkova, D.M.
University Multiprofile Hospital
"St. Ivan Rilski" - Sofia
Sofia 1612, Bulgaria
ul. "Urovich"
e-mail: v_reshkova@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Решкова, В. Изследване и анализ на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти. Дисертация за присъждане на научно-образователна степен "Доктор", София, 2013.
2. Blotman, F., Branco, J. Fibromyalgia. 2007.
3. Chardran, A., Schaefer, C., Ryan, K., McNet, M., Zlateva, G. J. The comparative economic burden of mild, moderate and severe fibromyalgia. Result from the retrospective chart review and cross-sectional survey of working-Age US Adults Manag care Pham. 2012, 18, 6, 415-426.
4. Demirbag, C., Ogunozul, F. Effect of education and exercise of pain, depression and quality of life in patients with Fibromyalgia. Health Med, 2012, 6, 961 - 970.
5. Donmez, A. Fibromyalgia syndrome, MSS and common chronic pain. Okuayanus publishing, Istanbul. 2000, Oral E. T. Yesincbursa Editors.
6. Knupp, L. B., La Rocca, N. G., Scheinberg, L. C. The fatigue severity scale, Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989, 46, 1121-1123.
7. Krusz, J. K. Chronic headache pain: Managing migraine and chronic daily headache. Clinical courier, 2006, 24, N32, 12.
8. Staud, R. The Abnormal Central pain processing mechanism in patients with fibromyalgia. Fibromyalgia Frontiers. 2002, 10, 3, 18.
9. Yacizi, K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with back and neck pain. Clinical psychiatry. Yacizi. 2003, 6, 95-101, 2012.
10. Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B. et al. The American College of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990, 33, 160-172.

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАНАБИНОИДИТЕ
В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

СЪКРАТЕНО ЗАГЛАВИЕ: КАНАБИНОИДИ

РЕЗЮМЕ

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАНАБИНОИДИТЕ
В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

И. Миланов, И. Райчев

*Катедра по Неврология - МУ, София
УМБАЛНП "Св. Наум", гр. София*

Ендоканобиноидната система представлява група от ендогенни канобиноиди, ензими за тяхната биосинтеза и деградация, протеинни транспортери които ги пренасят и канобиноидни рецептори. Ендоканобиноидите са ендогенни лиганди на канобиноидните рецептори. Най-важните са два деривата на арахидоновата киселина - anandamide и 2-arachidonylglycerol. Свързани са с когницията, паметта, контрола на апетита, повръщането и тревожността, двигателното поведение, сетивните, автономни и невроендокринни отговори. Предполага се, че ендоканобиноидната система участва в патопфизиологията на някои неврологични и психиатрични заболявания, като множествена склероза, болест на Huntington, Паркинсонова болест, депресия, шизофрения и пристрастяване към медикаменти. Канобиноидните рецептори (CB) са от семейството на G-протеин свързаните и досега от тях са идентифицирани два класа. CB₁ рецепторите са експресирани предимно в централната нервна система, а CB₂ - първично в имунните клетки. Потискането на болковата трансмисия е един от основните биологични ефекти на ендоканобиноидите. Канобиноидните рецептори участват и в десцендиращия норадренергичен контрол на ноцицепцията, медиран от невротрансмитерите норадреналин и серотонин. Ендоканобиноидната система изпълнява редица невропротективни функции. Невропротективният ефект се осъществява чрез CB₁ рецепторно потискане на ексцитотоксичността и CB₁ рецепторно медирано потискане на невроинф-

SUMMARY

**CLINICAL USE
OF CANNABINOIDS**

I. Milanov, I. Raychev

*University Hospital of Neurology and Psychiatry
"St. Naum", Sofia*

Abstract

The endocannabinoid system is a group of endogenous cannabinoids, enzymes for the synthesis and degradation, protein transporters and cannabinoid receptors. The endocannabinoids are endogenous ligands of the cannabinoid receptors. The most important are two derivatives of the arachidonic acid - anandamide and 2-arachidonylglycerol. They are connected with the cognition, memory, appetite control, emesis, anxiety, motor behavior, sensory, autonomic and neuroendocrine responses. It is supposed that the endocannabinoid system participates in the pathophysiology of some neurological and psychiatric diseases like multiple sclerosis, Huntington's disease, Parkinson disease, depression, schizophrenia and drug addiction. The cannabinoid receptors (CB) are from the family of the G-protein coupled and two classes have been identified. The CB₁ receptors are expressed mainly in the central nervous system, and CB₂ - in the immune cells. The suppression of the pain transmission is one of the main biological effects of endocannabinoids. The cannabinoid receptors take part in the descending noradrenergic control of the nociception, mediated by the neurotransmitters noradrenaline and serotonin. The endocannabinoid system takes part in different neuroprotective functions also. The neuroprotective effect is realized through CB₁ receptor inhibition of the excitotoxicity and CB₁ receptor mediated inhibition of neuroinflammation. The endocannabinoid system participates in the control of muscle tone. The experimental studies revealed reduction of spasticity through CB₁ receptors. The most important active components of cannabis are delta-9-tetrahydrocan-

ламацията. Ендоканабиноидната система е свързана и с контрола на мускулния тонус. Експерименталните проучвания показват повлияване на спастичната чрез CB₁ рецепторите. Най-важните активни компоненти на канабиса са delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) и cannabidiol (CBD), които оказват своя ефект чрез канабиноидните рецептори на ендоканабиноидната система. Nabiximols (Sativex) е медикамент, който представлява смес от 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) и cannabidiol (CBD), екстрахирани от клонирани Cannabis sativa и разтворени в етанол. Прилага се за лечение на спастично повишен мускулен тонус при пациенти с множествена склероза чрез орален шпрей.

Ключови думи: канабиноиди, рецептори, медикаменти

Канабиноидите се разделят на три основни вида: ендоканабиноиди, растителни и синтетични.

Ендогенните канабиноиди са естествени продукти на нашия метаболизъм, производни на арахидоновата киселина (подобно на ейкозаноидите - простагландини и левкотриени). Първият открит ендоканабиноид е наречен anandamide (дума със санскритски произход, означаваща "вътрешно блаженство").

Ендоканабиноидната система представлява група от ендогенни канабиноиди (невромодулаторни липиди), ензими за тяхната биосинтеза и деградация, протеинни транспортери които ги пренасят и канабиноидни рецептори. Тази невромодулаторна система може преходно или трайно да потиска освобождаването на невротрансмитери от възбудните и потискащи синапси в централната нервна система (32). Системата медира психоактивните ефекти на растението канабис.

Най-важните ендоканабиноиди, които са ендогенни лиганди на канабиноидните рецептори са два деривата на арахидоновата киселина - anandamide и 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Те са невромодулаторни липиди (ейкосаноиди) и оказват своя ефект чрез специфични канабиноидни

nabinol (THC) and cannabidiol (CBD) that exert the effect through the cannabinoid receptors of the endocannabinoid system. Nabiximols (Sativex) is a drug, that is a mixture of 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), extracted from cloned Cannabis sativa and dissolved in ethanol. It is used as oral spray for treatment of spasticity in multiple sclerosis patients.

Key words: cannabinoids, receptors, drugs

CB₁ и CB₂ рецептори (19). В структурно отношение anandamide представлява арахидонолетаноламин, а фармакологичната му активност наподобява тази на тетрахидроканабинола. Напоследък са описани и групи потенциални ендоканабиноиди, наречени noladine, virodhamine и N-arachidonoyldopamine (NADA), но тяхната роля все още не е добре изяснена (26).

Ендокабиноидите се синтезират в клетъчните мембрани от фосфолипидни прекурсори и се транспортират в клетките чрез специфични транспортери. Те се синтезират и освобождават при възникване на необходимост, в отговор на различни физиологични и патологични стимули, а не се синтезират предварително и не се съхраняват в синаптични везикули. Освобождаването им се осъществява след клетъчна деполяризация или калциево-медирана рецепторна стимулация, вследствие на повишаване на вътреклетъчните концентрации на Ca²⁺ (26). Ендоканабиноидите се продуцират и освобождават от постсинаптичните неврони фазово, в зависимост от активността или тонично при определени условия. Клетъчната активност на постсинаптичния неврон предизвиква продължителна синтеза и освобождаване на ендоканабиноиди от фосфолипидите на клетъчната мемб-

рана. Освободените ендоканабиноиди дифундират в синаптичната цепка и се свързват предимно с пресинаптичните CB₁ рецептори, разположени върху пресинаптичната мембрана, оказвайки временно или постоянно инхибиторно действие върху освобождаването на невромедиатори (11). Това обяснява засягането на когнитивните функции при активиране на канабиноидните рецептори, възможния невропротективен ефект на канабиноидите чрез потискане на освобождаването на глутамата, потискащото влияние върху имунната система, противовъзпалителното и анализиращото им действие. Този обратен път се означава като ретроградна сигнализация и съществуването му се подкрепя от два факта: високата концентрация на CB₁ рецептори в пресинаптичните терминали и инхибиторния ефект на CB₁ рецепторните агонисти върху освобождаването на гама-амино-маслена киселина, глутамат, ацетилхолин и норадреналин през определени синапси. Ендоканабиноидите се разграждат чрез свързания с мембраните ензим хидролаза на мастните киселини (18). Ендоканабиноидите медиат ретроградна сигнализация в различни синапси на централната нервна система и допринасят за различни форми на краткотрайна и дълготрайна синаптична пластичност (11). Свързани са с широк спектър от физиологични процеси, включително ноцицепция, настроение, когнициия, памет, контрол на апетита, хранене, модулиране на енергийния, липидния и глюкозния метаболизъм, повръщане, тревожност, двигателното поведение, сетивните, автономни и невроендокринни отговори (24). Ендоканабиноидите могат да предизвикат хипотония и брадикардия, да потиснат клетъчния растеж и имунните отговори. Имат противовъзпалителни и проинфламаторни действия, като засилват миграцията на еозинофилите, неутрофилите и натуралните килърни клетки (24). Предполага се, че ендоканабиноидната система участва в

патофизиологията на някои неврологични и психиатрични заболявания, като множествена склероза, болест на Huntington, Паркинсонова болест, депресия, шизофрения и пристрастяване към медикаменти (26). Тази система има отношение и към функциите на имунната система, фертилността, костната маса и други.

Канабиноидните рецептори (CB) са от семейството на G-протеин свързаните и досега от тях са идентифицирани два класа (5). CB₁ рецепторите са експресирани предимно в централната нервна система, а CB₂ - първично в имунните клетки (3).

CB₁ е първият открит канабиноиден рецептор и е най-широко разпространеният G-протеин-свързан рецептор в мозъка. Концентрацията на ендоканабиноидните рецептори е между 10 и 50 пъти по-висока от тази на класическите невротрансмитери (напр. на допамините рецептори), но афинитетът им е по-нисък. Канабиноидните рецептори се синтезират в нервните клетки и се транспортират до края на аксоните, т.е. те са локализирани основно върху пресинаптичните мембрани. CB₁ рецепторите се намират във фронталната мозъчна кора, базалните ганглии, малкия мозък, хипоталамуса, ГАМК и глутамат-ергичните неврони в хипокампа и amygdala, nucleus accumbens и централната тегментална област (26). Тези области на мозъка участват в двигателната система, системата за мотивация, възнаграждение и за заучаване. Освен това тези рецептори са установени в централните и периферни пътища на болката, предимно в терминалите на първичните аферентни ноцицептивни неврони и в гръбначния мозък (9). В централната нервна система CB₁ рецепторите са експресирани предимно в пресинаптичната мембрана на невроните и са свързани с механизъм на негативна обратна връзка за регулиране на освобождаването на невротрансмитерите в ГАМК-ергичните, глутаматергичните и

допаминергичните синапси. Активирането на CB_1 рецепторите потиска отделянето на глутамат, ГАМК, глицин, ацетилхолин, норадреналин, допамин и серотонин (11). Стимулацията на CB_1 рецепторите, които са свързани с инхибиторен G протеин блокира активността на пресинаптичните неврони чрез активиране на A-тип калиевите канали и потискане на волтажно-зависимите калциеви канали и агенилат циклазата. Това води до намалено отделяне на трансмитери в пресинаптичните терминали, потискане предаването на нервни импулси и намалена клетъчна възбудимост (31).

CB_2 рецепторите се установяват предимно в В лимфоцитите, натуралните килърни клетки и моноцитите (13). Могат да се установят и в централната нервна система, както нормално, така и при мозъчни тумори и болест на Alzheimer (26). Осъществяват имunosупресивно действие - индуцират апоптозата, потискат клетъчната пролиферация и синтеза на цитокини посредством регулаторните Т-лимфоцити, като потискат агенилат циклазата и последващото намаляване на вътреклетъчната концентрация на cAMP (20).

Потискането на болковата трансмисия е един от основните биологични ефекти на ендоканабиноидите (24). Те потискат ефективно острата и хронична болка (24). Модулират ноцицептивната трансмисия чрез централни и периферни механизми, посредством CB_1 рецептори в централната и периферна нервна система. Аналгетичният ефект се отдава основно на CB_1 рецепторите локализирани в структурите, които медиат ноцицептивната трансмисия - задния рог на гръбначния мозък, периаквадукталното сиво вещество, горзалните raphe nuclei и таламичното вентропостеролатерално ядро. Канабиноидните рецептори участват и в десцендиращия норадренергичен контрол на ноцицепцията, медиран от невротрансмитерите норадреналин и серотонин (24).

Ендоканабиноидната система изпълнява редица невропротективни функции. Невропротективният ефект се осъществява чрез CB_1 рецепторно потискане на ексцитотоксичността и CB_1 рецепторно медирано потискане на невроинфламацията (22). Сигнализацията в ендоканабиноидната система се повишава когато е необходима протекция на невроните от увреда чрез потискане на глутаматергичната невронна активност (15), за да се минимализира влиянието на стресогенните стимули чрез засилване на апетита, като се потискат анорексичните сигнали (6,7), за да се потиснат лошите спомени чрез активиране на потискащия невромедиатор ГАМК (14) и за да се предизвика централна аналгезия чрез потискане на активността на ноцицептивните неврони (30). Активността на системата се повишава в експериментални условия след мозъчен инсулт, в базалните ганглии при модел на Паркинсонов синдром, в хипокампа при модел на болест на Alzheimer и в главния и гръбначен мозък при модел на множествена склероза (8).

Ендоканабиноидната система е свързана и с контрола на мускулния тонус (1,2). Експерименталните проучвания показват повлияване на спастицитета чрез CB_1 рецепторите (22). При пациенти с множествена склероза също се наблюдава повлияване на спастично повишения мускулен тонус (25,29).

Ендоканабиноидната система може да се активира и от растителни, наричани още естествени, класически или фитоканабиноиди, които са терпенофенолни съставки на индийския коноп, растението канабис (*Cannabis sativa*). Видът *Cannabis* съдържа три вида растения: *Cannabis indica*, *Cannabis sativa* и *Cannabis ruderalis*, като първите два са с подчертани психоактивни ефекти, докато при третия вид те са значително по-слабо изразени.

Използването на канабиса е започнало в дълбока древност, преди повече от 10 000 години,

когато на територията на днешен Тайван се появили първите конопени възета. През 2737 г. преди новата ера, китайският император Shen Nung, който е притежавал фармакологични познания, пише учебник, посветен на различни лечебни методи, в който се посочват лечебните въздействия на канабиса. Авторът препоръчва използването на лечебна марихуана при редица заболявания, сред които подагра, ревматизъм, констипация и разсеяност. Постепенно в годините, канабисът се нарежда сред 50-те фундаментални билки в традиционната китайска медицина.

В древния Египет са използвани супозитории, съдържащи канабис, за лечение на болка от хемороиди. В Елада, в Индия и в Арабския свят древните лечители са използвали канабиса с медицински цели за лечение на главоболие, инсомния, гастроинтестинални нарушения, болки с различен произход, включително при раждане, възпаление, повръщане, при висока температура, уринарни смущения, епилепсия и др.

През Средновековието арабските търговци са пренесли познанията си за лечебните свойства на конопа в Африка. Там марихуаната започнала широко да се използва за лечение на различни заболявания като малария, дизентерия и противоотрова при ухапване от змии. Има много малко доказателства за употребата на марихуаната като лечебно средство в средновековна Европа. Западната медицина открива медицинския канабис едва в средата на 19-ти век, благодарение на ирландския лекар Уилям О'Шонъси, който научил за лечебните свойства на билката по време на работата си като професор в медицинския колеж в гр. Калкута - Индия. От неговите доклади се разбира за успешната употреба на марихуаната при лечение на фаталните повръщания и диария, свързани с холерата.

През втората половина на 19-ти век интересът към използването на лечебна

марихуана нараства, като в периода между 1840 и 1900 г. в американските и европейските медицински списания се появяват над 100 научни публикации, посветени на терапевтичните възможности на канабиса. През 1951 г. американската фармакопея включва растението в своя каталог с лекарства. Марихуаната се използва рутинно от лекарите в САЩ и се радва на легален статус до 1937 г., когато е приет първия федерален закон срещу канабиса. През 1942 г. той е премахнат от Фармакопеята на САЩ, а през 1970 г. е включен в т.н. "Група I" (заедно с хероина и LSD) като наркотично вещество с висок потенциален риск от пристрастяване и злоупотреба, съчетан с липса на приемлива полза и сигурност.

Въпреки тези ограничения, проучванията, посветени на терапевтичните възможности на марихуаната продължават. Интензивните научни изследвания са свързани с името на д-р Rafael Mechoulam, евреин роден в България, който заедно със своите колеги д-р Yehiel Gaoni и д-р Naviv Ederu, през шейсетте години на миналия век откриват основните активни съставки на канабиса. Д-р Mechoulam по-късно става професор по медицинска химия и натурални продукти в Ивритския Университет в Йерусалим. Неговите открития довеждат до установяване на канабиноидните рецептори в мозъка и на ендоканабиноидна система в тялото на човека.

Канабисът съдържа повече от 460 компонента, от които поне 80 са канабиноиди - химически активни субстанции, способни да се свързват и да въздействат на канабиноидните рецептори в мозъка. Към края на 2012 година над 20 от тях са подробно изучени. Продуктите на канабиса включват марихуана (от изсушените цветове и листа), хашиш (от смолата пресована на блокчета) и олио от хашиш (24). Консумацията на смолата се използва отгавна за повлияване на спастичността, невропатната болка, тремора и нарушените мехурни функции при пациенти с

множествена склероза (13). Най-важните активни компоненти на канабиса са delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) и cannabidiol (CBD), които оказват своя ефект чрез канабиноидните рецептори на ендоканабиноидната система. Други канабиноиди с подобна активност са delta-8-tetrahydrocannabinol, cannabicyclol (CBL), cannabichromene (CBC) и cannabigerol (CBG). Те имат по-слабо изразена психотропна активност, но могат да играят роля в цялостното въздействие на канабиса върху човешкия организъм.

Интересът към т.н. "медицинска" или "лечебна" марихуана нараства с бързи темпове през последните 2 десетилетия. Приложението ѝ при различни заболявания е основно в рубриката "алтернативно симптоматично лечение". Създават се редица национални и международни организации, асоциации и интернет-сайтове, свързани с прилагането на канабиса с лечебна цел.

Канабиноидите при хора предизвикват специфичен синдром, който се проявява с нарушение на краткотрайната памет, когнитивни нарушения, чувство за разтягане на времето, промени в настроението, повишени усещания от тялото, намалена възможност за фокусиране на вниманието и отсяване на маловажната информация, нарушена координация и сънливост (24). Хроничният прием на канабиноиди води до толеранс и зависимост и абстинентни симптоми при спиране на приема - нервност, напрежение, непоседливост, нарушения на съня и тревожност (24). От друга страна някои от ефектите на канабиноидите могат да се използват с терапевтична цел, защото имат антиеметичен, аналгетичен, спазмолитичен, стимулиращ апетита и съня ефект (24).

Пушенето и оралното приемане на канабиса за медицински цели е неприемливо поради нестандартизирания състав на продукта (13). От друга страна пушенето на канабис е свързано с онкогенеза и повишен риск от рак на

белите дробове (13). При пушенето пука на THC възниква бързо, но е краткотраен, което потенцира появата на странични ефекти. Пероралното приемане на канабиноиди е свързано с вариабилност на абсорбцията.

Основната психоактивна субстанция на канабиса е THC е която освен това има аналгетично, миорелаксиращо, антиеметично и стимулиращо апетита действие (13). Осъществява ефектите си основно чрез свързване с CB₁ рецепторите. Синтетичното производно dronabinol (Marinol) се прилага перорално за лечение на анорексията при пациенти със СПИН и като антиеметик при химиотерапия. Прилагането му при пациенти с множествена склероза не повлиява съществено спастично повишения мускулен тонус (33). Друг дериват на THC - Nabilone (Cesamet) също се прилага перорално като антиеметик.

CBD е друг фитоканабиноид, който има анксиотично, антипсихотично и антиконвулсивно действие. Действа синергично с THC и комбинацията с него показва противовъзпалително и имуномодулиращо действие и по-малко странични ефекти (13).

Прилагането на синтетичен THC е свързано с нежелателни психотропни ефекти, като седация, нарушение на паметта и дисфория, които се смекчават, ако се използват екстракти от канабиса, в които освен THC се съдържат и други канабиноиди (21). Тази модулация на ефектите на THC е свързана основно с фитоканабиноида CBD, който потиска конверзията на THC в психоактивния метаболит 11-hydroxy-THC, а от друга страна е синергист на THC. CBD забавя абсорбцията на THC и по този начин се избягват пиковите серумни концентрации, които са свързани със страничните ефекти. Предполага се, че CBD има антипсихотични, анксиолитични и антиконвулсивни ефекти. Поради тези причини са разработени комбинирани синтетични препарати от THC и CBD, които съчетават

синергичното действие и потискането на страничните ефекти при комбинирането на двете съставки.

Nabiximols (Sativex) е медикамент, който представлява смес от 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) и cannabidiol (CBD), екстрахиран от клонирани *Cannabis sativa* и разтворени в етанол. Клонираните растения имат по-еднотипен канабиноиден профил и по-високо съдържание на THC. Съдържа малко количество други канабиноиди и терпеноиди. Регистриран е в някои държави за лечение на спастично повишен мускулен тонус при пациенти с множествена склероза (13). Прилага се чрез орален шпрей, при който плазмената концентрация нараства по-бавно в продължение на 2-4 часа. Ефекта от прилагането настъпва след 15 до 40 минути, което улеснява напасването на дозата (13). В продължение на две седмици, чрез постепенно титриране са установява индивидуалната ефективна доза, която е обикновено 8 впръсквания дневно. Максимално могат да се използват 12 впръсквания дневно, като всяко съдържа 2,7 mg THC и 2,5 mg CBD (17). Ефективността по отношение на спастичността е много спорна (10,23). Възможно е психотропните и аналгетични ефекти на медикамента да допринасят за оценката на неговата ефективност (13). Някои проучвания показват намаляване на спастичността (4,16,17,27,28). Подобрят се скалите за качество на живота и ежедневните активности при пациенти с множествена склероза и спастичност (12).

Създаването на синтетични агонисти и антагонисти на канабиноидните рецептори вероятно ще разшири терапевтичните възможности за някои заболявания, за които все още няма адекватно лечение.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, г. м. н.
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

I. Milanov, M.D., Ph.D., DSc.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/97 02 205; fax: +359 2/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERECES:

1. Baker, D., Pryce, G., Croxford, J.L., et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*, 2000, 404, 84-87.
2. Baker, D., Pryce, G., Croxford, J.L., et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J.*, 2001, 15, 300-302.
3. Cabral, G., Raborn, E., Griffin, L., Dennis, J., Marciano-Cabral, F. CB2 receptors in the brain: role in central immune function. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, 153, 240-251.
4. Collin, C., Davies, P., Mutiboko, I., Ratcliffe, S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2007, 14, 290-296.
5. Console-Bram, L., Marcu, J., Abood, M. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2012, 28.
6. Cota, D. et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 423-431.
7. Di Marzo, V. et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*, 2001, 410, 822-825.
8. Di Marzo, V., Bifulco, M., De Petrocellis, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Drug Discovery*, 2004, 3, 771-784.
9. Fernandez-Ruiz, J., Hernandez, M., Ramos, J. Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci. Ther.*, 2010, 16, e72-e91.
10. Fleuren, J., Voerman, G., Erren-Wolters, C., Snoek, G., Rietman, J., Hermens H., et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2010, 81, 46-52.
11. Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto-dani, Y., Uchigashima, M., Watanabe, M. Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. *Physiological Reviews*, 2009, 89, 309-380.

12. Koehler, J. Who Benefits Most from THC:CBD Spray? Learning from Clinical Experience. *Eur. Neurol.*, 2014, 71, Suppl. 1, 10-15.
13. Leussink, V.I., Hussein, L., Warnke, C., Broussalis, E., Hartung, H.P., Kieseier, B.C. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: the role of cannabinoids in treating spasticity. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2012, 5, 5, 255-266.
14. Marsicano, G. et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 2002, 418, 530-534.
15. Marsicano, G. et al. CB cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*, 2003, 302, 84-88.
16. Notcutt, W., Langford, R., Davies, P., Ratcliffe, S., Potts, R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult. Scler.*, 2012, 18, 219-228.
17. Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., Gasperini, C., Pozzilli, C., Cefaro, L., Comi, G., Rossii, P., Amblerk, Z., Stelmasiak, Z., Erdmann, A., Montalbann, X., Klimek, A., Davies, P., and the Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2011, 18, 1122-1131.
18. Petrosino, S., Di Marzo, V. FAAH and MAGL inhibitors: therapeutic opportunities from regulating endocannabinoid levels. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2010, 11, 51-62.
19. Pertwee, R.G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2006, 30, Suppl. 1, S13-S18.
20. Rieder, S., Chauhan, A., Singh, U., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology*, 2010, 215, 598-605.
21. Russo, E., Guy, G. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med. Hypotheses*, 2006, 66, 234-246.
22. Sánchez, A., García-Merino, A. Neuroprotective agents: cannabinoids. *Clin. Immunol.*, 2010, 142, 57-67.
23. Sunnerhagen, K. Stop using the Ashworth scale for the assessment of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2010, 81, 2.
24. Svňžensk6, I., Dubov6, P., ůulcov6, A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures - A short review. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2008, 90, 501-511.
25. Vaney, C., Heinzl-Gutenbrunner, M., Jobin, P., Tschopp, F, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult. Scler.*, 2004, 10, 417-424.
26. Vlachou, S., Panagis, G. Regulation of brain reward by the endocannabinoid system: A critical review of behavioral studies in animals. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, 20, 1-17.
27. Wade, D., Collin, C., Stott, C., Duncombe, P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2010, 16, 707-714.
28. Wade, D., Makela, P., House, H., Bateman, C., Robson, P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2006, 12, 639-645.
29. Wade, D.T., Robson, P., House, H., Makela, P., Aram, J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin. Rehabil.*, 2003, 17, 21-29.
30. Walker, J.M., Huang, S. M., Strangman, N.M., Tsou, K., Sanudo-Pena, M.C. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 12198-12203.
31. Wegener, N., Koch, M. Neurobiology and systems physiology of the endocannabinoid system. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42, Suppl. 1, S79-S86.
32. Younts, T.J., Castillo, P.E. Endogenous cannabinoid signaling at inhibitory interneurons. *Current Opinion in Neurobiology*, 2014, 26, 42-50.
33. Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., et al. UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 362, 1517-1526.

ТУБЕРКУЛОМИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

РЕЗЮМЕ

ТУБЕРКУЛОМИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

В. Тодоров, Н. Топалов, И. Миланов, Д. Богданова

*Катедра по Неврология - МУ, София
УМБАЛНП "Св. Наум", гр. София*

Туберкулозата е типично хронично-рецидивиращо инфекциозно заболяване, причинено от няколко клона микобактерии, като основен причинител е *M. Tuberculosis*. Заболяването може да засегне всички органи в човешкия организъм като централната нервна система (ЦНС) се засяга в 1% от болните. ЦНС може да се ангажира под различни форми, най-честата от които е туберкулозния менингит. Туберкуломите представляват най-честата паренхимна форма. Интракраниалните туберкуломи са около 40 пъти по-чест от интраспиналните. Клиниката е тази на пространство-заемащ процес. Рисков контингент са имunosупресирани болни.

Установяването на заболяването често е затруднено поради факта, че наличните методи за бърза диагноза имат ниска чувствителност при туберкулом. Освен тях е необходимо да се проведат изследване на ликвор, образна диагностика, патохистологично изследване. Специфични данни дава също магнитно-резонансната спектроскопия.

Лечението следва модела на лечение на белодробната туберкулоза - интензивна начална, последвана от поддържаща фаза. Все още няма консенсус по отношение на оптималния режим на лекарствата и продължителността на отделните фази. Медикаментозната терапия може да се комбинира с неврохирургична интервенция.

Ключови думи: туберкулоза, туберкуломи, ЦНС

SUMMARY

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUBERCULOMAS

V. Todorov, N. Topalov, I. Milanov., D. Bogdanova

*University Hospital of Neurology and Psychiatry
"St. Naum", Sofia*

Tuberculosis is a typical chronic infectious disease caused by several *Mycobacterium* species mainly *Mycobacterium tuberculosis*. It can affect all systems in the body. The central nervous system (CNS) is engaged in about 1% of the patients. There are several forms of CNS tuberculosis the most frequent of which is tuberculous meningitis. Tuberculomas are the most common form of parenchymal lesion. Intracranial tuberculomas are about forty times more frequent than intraspinal tuberculomas. The clinical features are those of any space occupying lesion. The patients with immunosuppression are at the highest risk.

The diagnosis is often difficult due to the low sensitivity of the standard quick diagnostic methods. It is necessary to perform also cerebrospinal fluid examination, imaging and pathological studies. The magnetic resonance spectroscopy can provide useful data.

The treatment follows the model of treatment of pulmonary tuberculosis - an intensive initial phase followed by a continuation phase. The optimal regimens and the duration of each phase are not yet clearly established. The chemotherapy may be combined with neurosurgery.

Key words: tuberculosis, tuberculomas, CNS

Общи данни

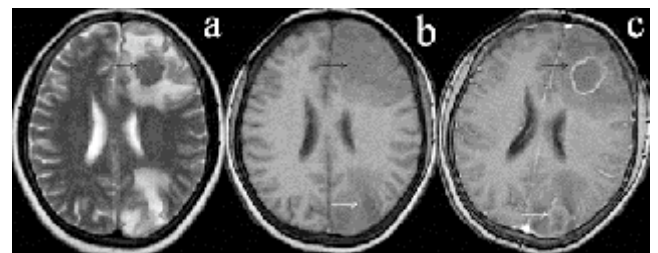
Туберкулозата е типично хронично-рецидивиращо инфекциозно заболяване, причинено от няколко клона микобактерии, като основен причинител е *M. Tuberculosis*. Заболяването може да засегне всички органи в човешкия организъм като най-честата локализация са белите дробове (2). Централната нервна система (ЦНС) се засяга при около 1% от случаите (13). През 2011 г. в България общия брой болни е 5500 (в т.ч. новооткрити 2055) от които 30 болни са със засягане на ЦНС (около 0.5%) (1).

Засягането на ЦНС при туберкулоза може да бъде под формата на: туберкулозен менингит - най-честата форма на засягане; туберкулом на ЦНС; туберкулозен абсцес на ЦНС; милиарна туберкулоза на ЦНС; туберкулозен миелорадикулит; туберкулозна енцефалопатия (гължаща се на IV-тип хиперреактивност); комбинация от посочените лезии (3).

Механизмът на засягане е свързан с хематогенна дисеминация на *M. Tuberculosis* от първичното белодробно огнище и формирането на малки субпиални и субependимални огнища на възпаление - фокуси на Rich (Rich foci) в главния и гръбначния мозък. Тези огнища могат да останат в латентно състояние различен период от време (3), (13). При руптурата или разрастването им се наблюдават различните форми на туберкулоза на ЦНС. Видът на засягането се определя от броя и вирулентността на бактериите и имунния отговор на организма. Напр. при руптура в субарахноидното пространство се развива туберкулозен менингит, докато разрастването на паренхимни лезии може да доведе до формирането на туберкулом или абсцес (3). Наблюдава се и засягане на ЦНС чрез разпространението на инфекцията от възпалителни огнища в междупрешленните дискове, костите на черепа и гръбначния стълб или от туберкулозен отит (6), (9), (13).

Туберкуломът е най-честата форма на паренхимните лезии (3). Могат да възникнат във всички възрастови групи, като са по-чест в детската популация. Разположени са предимно инфратенториално при деца и супратенториално при възраст-

ни. Патохистологично туберкуломът се състои от централно ядро от казеозна некроза, външен слой от лимфоцити, плазматични клетки, епителоидни клетки и многоядрени гигантски клетки на Лангханс и капсула от фибозна тъкан. Около капсулата се наблюдава паренхимен отток и астроцитна пролиферация. В самия туберкулом се намират ограничен брой бактерии разположени в некротичния център и капсулата (6). За разлика от туберкулома, туберкулозния абсцес има гноен център богат на туберкулозни бактерии и не съдържа гигантоклетъчна грануломатозна реакция в стената си. Туберкуломът може да се развие в две насоки - разрастване на некрозата или при благоприятно протичане разрастване на фибозна тъкан, хиалинизация и калцификация (3).



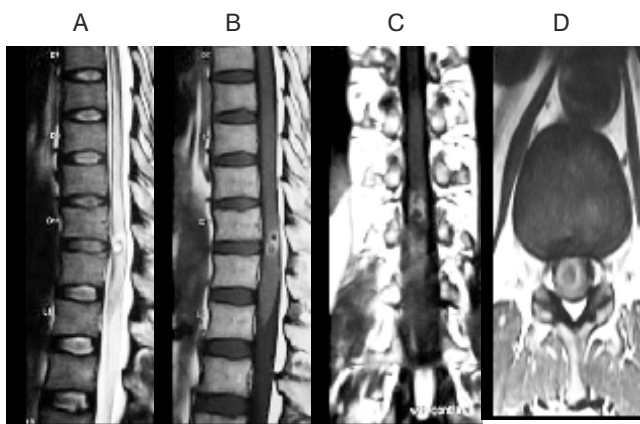
Фиг. 1 МРТ на туберкуломи на главен мозък разположени в ляво фронтално и окципито-париетално.

a - T2W, b - T1W, c - контрастиране с gadolinium (3).

Интракраниалните туберкуломи са локализиран обикновено субкортикално и перивентрикулно. Чести локализации са главномозъчните хемисфери, церебелума, мозъчния ствол, базалните ганглии. Порядко могат да са интравентрикулни (най-често латералния вентрикул), да засягат sinus cavernosus, sella turcica, хипофизата, хипоталамуса. Могат да са единични или множествени, съпроводени или не с туберкулозен менингит, със или без хидроцефалия (6). Клиничната картина е тази на обем заемащ процес с огнищни и общомозъчни симптоми. Пациентът може да е асимптоматичен, да има симптоматика от белия дроб и/или от ЦНС. Клиничните симптоми не винаги са пропорционални на размера на туберкулома (3), (5), (15).

Туберкуломите, засягащи гръбначния мозък могат да бъдат екстрадурални, интрамеуларни

или интрадурални екстрамедуларни според своята локализация (3). Могат да засегнат всички отдели на гръбначния мозък. Като цяло те са много рядко срещани дори в ендемични райони на туберкулоза. Съотношението между интракраниални и интраспинални туберкуломи е 42:1 (3), (9). Клиниката не се различава от тази на друг интра- или екстрамедуларен туморен процес. Често се наблюдават болки в гърба, радикулерни болки, спастична или вяла парализация, тазово-резервоарни нарушения, сетивно ниво (3), (7), (10), (11).



Фиг. 2. МРТ на гръбначен мозък с интрамедуларен туберкулом на ниво Th11-Th12
 А - T2W; В, С, D - T1W
 с контрастиране с gadolinium (11).

Диагноза

За поставяне на диагнозата допринасят данните за прекарана в миналото туберкулоза, контакт с туберкулозно болни, пребиваване в ендемичен район. Уместно е провеждането на Рo и/или КАТ на бял дроб, изследване на храчка, бронхиален аспират (13). Повишен риск за дисеминация на инфекцията в ЦНС има при наличие на HIV инфекция, захарен диабет, алкохолизъм, неоплазми, продължително кортикостероидно и имunosупресивно лечение.

При изследване на ликвор често се наблюдава повишен белтък в различна степен. Възможна е плеоцитоза от 10-100 кл/мм³ в около 50% от случаите (8),(13). Могат да се търсят туберкулозни бактерии, но те са много по-трудно откриваеми отколкото при туберкулозния менингит. Прилага се оцветяване по Цил-Нилсен, флуоросцентно

микроскопско изследване, PCR, посевки на течна или твърда хранителна среда (4),(5),(8). При изолиране на бактерия той може да се типизира и да се определи неговата медикаментозна чувствителност (9).

Резултатите при използването на туберкулиновия кожен тест се влияят от възрастта, ваксинация с БЦЖ, хранителния статус, HIV-инфекция, състоянието на имунната система и техниката на приложение. При някои проучвания само само 10-20% от болните с ЦНС туберкулоза (вкл. менингит) имат позитивен тест. В някои случаи особено при хора от ендемичните райони е възможен позитивен тест без наличие на подлежаща болест (13). Друг диагностичен тест е квантифероновият с две разновидности - TB Gold и TB Spot. Той се базира на откриването на интерферон γ произвеждан от лимфоцити в отговор на стимулация със специфични антигени от *M. Tuberculosis*. И този тест не е с достатъчна специфичност и сензитивност за доказване или отхвърляне на ЦНС туберкулоза (13).

На КАТ туберкуломите с ниска степен на казеозна некроза са изо- или хиподенсни с хомогенно натрупване на контраст. Тези с високостепенна казеозна некроза натрупват контраст периферно (3),(7). При МРТ неказеозните туберкуломи са обикновено хипоинтенсни на T1 и хиперинтенсни на T2 с хомогенно нодуларно контрастиране, а казеозните натрупват контраст периферно по тип "мишена" (Фигури 1 и 2). МР спектроскопия може да се използва за диференциране на туберкулом от гноен абцес и неоплазма (7). На протонна МР спектроскопия се наблюдават липидни пикове на 0.9, 1.3, 2.0 и 2.8 ppm с повече холин от NAA (N-Acetyl Aspartate) и креатин - високо специфична за туберкулома характеристика (3), (7), (13).

Убедителни данни за диагноза дава патохистологичното изследване. Взетият материал чрез биопсия или цялостна екстирпация на формацията може да се изследва допълнително чрез оцветяване за киселинно устойчиви бактерии и имунохистохимично (4), (5), (13). При съмнение за туберкулом на ЦНС и липса на сигурни индикации за цялостна

екстирпация може да се пристъпи към биопсия. Силно препоръчително преди това е активното търсене на екстраневрални локализации на процеса чрез изследване на храчка, аспират на бронхиален секрет, стомашна течност, костен мозък, осъществяване на образни изследвания на бял дроб, коремна кухина и малък таз. Целта е да се докаже активен туберкулозен процес в организма на пациента и евентуално осъществяване на по-малко рисковата биопсия извън ЦНС (13).

Лечение

Лечението на ЦНС туберкулозата следва модела на лечение на белодробната туберкулоза - интензивна начална фаза, последвана от поддържаща фаза. За разлика от белодробната туберкулоза, при ЦНС туберкулозата все още няма консенсус по отношение на оптималния режим на лекарствата и продължителността на отделните фази. По последни препоръки на СЗО (Treatment of tuberculosis: guidelines 4th ed.) лечението на всички форми със ЦНС засягане трябва да започне с четворна комбинация: изониазид, рифампицин, пиразинамид плюс стрептомицин или етамбутол за 2 месеца (интензивна фаза) последвана от прием само на изониазид и рифампицин (поддържаща фаза) за 4, 7 или 10 месеца. Така общият курс на лечение е от 6-12 м. (14), а според British Infectious Society той не трябва да е по-кратък от 12 месеца. Лекарствата са с прием всеки ден (Таблица 1). Засега няма окончателни препоръки за преференция между етамбутол или стрептомицин като четвърти препарат и един от тях трябва да се избере, като се съобрази риска за конкретния пациент от възможните нежелани лекарствени реакции на всеки от двата медикамента (13).

Няма достатъчно солидни данни от клинични проучвания за ползата от кортикостероидното лечение на пациенти с туберкулом без менингит, но въпреки това то продължава да се прилага често. Смята се че кортикостероидите допринасят за намаляване на размера на туберкулома и редуцират перифокалния отток. При възрастни (>14 г.) се прилага дексаметазон с начална доза 0.4 мг/кг/ден и намаляване на дозата за период от 6-8 седмици. При деца (<14 г.) се прилага преднизолон 4 мг/кг/ден или дексаметазон 0.6 мг/кг/ден за 4 седмици с последващо намаляване на дозата за още 4 седмици (13).

Закъснялата терапия при ЦНС туберкулозата може да доведе до тежки неврологични последици

или смърт. Поради факта че много от наличните методи за бърза диагностика имат ниска чувствителност при ЦНС туберкулоза и особено при туберкулом, в редица случаи се налага започване на емпирична терапия. При започнало лечение началният терапевтичен отговор не може да служи като критерий за диагнозата. Туберкуломите се резорбират в продължение на месеци, а подобрението от кортикостероиди е неспецифичен белег (13). Веднъж започнат курсът на лечение трябва да се продължи докрай, освен ако междуременно не се постави друга диагноза. При прилагане на ефективна антитуберкуозна терапия е възможно увеличаване на размера на съществуващите туберкуломи или появата на нови интракраниално или интраспинално. Смята се че този прагосален феномен се дължи на имунна реакция. Предполага се, че съпровождащата кортикостероидна терапия има превантивна роля за възникването им. Обикновено в хода на лечението тези лезии се резорбират, в противен случай се прилага хирургична терапия (3).

Табл. 1. Препоръчителни дози на противотуберкулозните препарати при ЦНС засягане (при чувствителен M.tuberculosis) (13),(14).

лекарство	дневна доза		начин на прием	продължителност на прием
	деца	възрастни		
Изониазид	10-20 мг/кг макс. 500 мг	4-6 мг/кг макс. 300 мг	р о	6-12 месеца
Рифампицин	10-20 мг/кг макс. 600 мг	8-12 мг/кг макс. 600 мг (>50 кг) макс. 450 мг (<50 кг)	р о	6-12 месеца
Пиразинамид	30-35 мг/кг макс. 2 г	20-30 мг/кг макс. 2 г (>50 кг) макс. 1.5 г (<50 кг)	р о	2 месеца
Етамбутол	15-20 мг/кг макс. 1 г	15 мг/кг -	р о	2 месеца
Стрептомицин	12-18 мг/кг макс. 1 г	12-18 мг/кг 10 мг/кг (>60 годишни) макс. 1 г (>50 кг) макс. 500-750 мг (<50 кг)	1 м инж.	2 месеца

Всички болни от ЦНС туберкулоза трябва да проведат изследване за HIV. Медикаментозният прием е същият както при HIV-негативни с всекидневен прием на противотуберкулозните лекарства. При тези пациенти трябва да започне ретровирусна терапия, както и да се включи Со-Trimoxazole за превенция на опортюнистични бактериални инфекции. Първо трябва да започне противотуберкулозната терапия, а след това и ретровирусната. Поради лекарствени взаимодействия понякога е показана корекция на дозите в двата лекарствени режима. Поради сложността в лечението то трябва да се води едновременно от експерти в областта на HIV и туберкулоза (13), (14).

При пациенти с наличие на медикаментозна резистентност терапията се провежда съвместно със специалисти по туберкулоза. При ниско ниво на резистентност само към изониазид се препоръчва начална терапия с конвенционална четворна комбинация за 2 м. последвана от 10 м. терапия с изониазид, рифампицин и пиразинамид. При високи нива на резистентност към изониазид той се заменя с левофлоксацин или моксифлоксацин - 2 м. - левофлоксацин /моксифлоксацин, рифампицин, пиразинамид, етамбутол и 10 м. - левофлоксацин/моксифлоксацин, рифампицин и пиразинамид. При наличие на резистентност едновременно към изониазид и рифампицин става дума за множествена лекарствена резистентност (MDR) (13), (14). В такива случаи се препоръчва начална терапия с флуорохинолон (левофлоксацин /моксифлоксацин), пиразинамид, етионамид или протионамид и инжекционен медикамент - амикацин или капреомицин в случаи когато няма резистентност към тези препарати. След това терапията продължава според индивидуалния профил на резистентност и с подбор на кандигат-препарати с добра пенетрация на кръвно-мозъчната бариера (13).

В хода на терапията като най-честа сериозна нежелана лекарствена реакция може да се наблюдава чернодробна токсичност (14). Чернодробните ензими, албумина, билирубина и протромбиновото

време трябва да бъдат следени. Според препоръките на British Infectious Society при покачване на серумните трансаминази над пет пъти пиразинамида трябва да се спре и да се продължи с изониазид, рифампицин и етамбутол, като чернодробните показатели се следят всеки ден. Ако серумните албумини паднат, протромбиновото време се увеличи и трансаминазите продължават да се покачват изониазида и рифампицина също трябва да се спрат и да се продължи терапия с етамбутол и стрептомицин. В такива случаи може да се мисли и за включване на левофлоксацин и моксифлоксацин, но с повишено внимание защото моксифлоксацина може да предизвика токсичен хепатит. Рифампицин и изониазид трябва да се включат отново веднага след като чернодробните тестове се нормализират. Дозата се покачва постепенно за 5-7 дни със следене на чернодробните показатели 3 пъти седмично. Пиразинамид може да се рестартира само след като изониазид и рифампицин са вече включени в пълна доза и без странични реакции поне за 14 дни. Дозата му се покачва постепенно със следене на чернодробните показатели 3 пъти седмично. Ако пиразинамид не се понася от пациента и не може да се рестартира, тогава етамбутол се дава през целия курс на терапията който се удължава 18 месеца. Стрептомицин може да се спре след като изониазид и рифампицин са включени безопасно в пълни дози. (13)

По време на лечението може да се наблюдава хипонатриемия, като стойности <120 mmol/l на натрия могат да доведат до епилептични пристъпи и кома. Корекцията на натрия не трябва да става изведнъж (13). Поради възможна полиневропатия се препоръчва по време на противотуберкулозната терапия да се приема пиридоксин (vit B6) в дози 25-70 mg/ден. (13). Други възможни нежелани лекарствени реакции са загуба на апетит, гадене, повръщане, сърбеж, артралгия, хиперурикемия, нефро- и ототоксичност, увреда на n.opticus. (14)

Липсата на отговор на медикаментозната терапия е индикация за хирургична интервенция.

Хирургично лечение е показано и при наличие на повишено интракраниално налягане, хидроцефалия, изместване на средната линия, данни за компресия на гръбначния мозък и може да се съчетае с медикаментозното (3), (11).

В заключение, при наличие на пространство-заемащ процес в ЦНС при рискови пациенти в диференциално диагностичен план трябва да се има предвид туберкулом. Диагнозата е затруднена поради факта, че нерядко класическите методи за откриване на туберкулоза използвани в клиничната практика, са негативни. В редица случаи се налага започване на емперична противотуберкулозна терапия.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Васил Тодоров
УМБАЛНП "Св Наум", София
Клиника по Периферно-нервни и
Невродегенеративни заболявания
ул. "Любен Русев" 1, София
тел.: 02/9702 178; 0888137988
e-mail: v_todorov_1986@abv.bg

Address for correspondence:

Vasil Todorov, D. M.
UMHATNP "St Naum" Sofia
Clinic for Neurodegenerative and PNS disorders
Luben Roussev str. 1
tel.: 02/9702 178; 0888137988
e-mail: v_todorov_1986@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Национален център по обществено здраве и анализи. София, България.
2. Митов Г, Дочева Ю, Микробиология, "Арсо", София 2000.
3. Bano S, Chandhary V, Yadav S. Central nervous system tuberculosis, www.intechopen.com
4. Bashir S, Memon A A, Sananblah M, Hasan Y. Intra-medullary tuberculoma of the spinal cord presenting with typhoid and paraplegia: a case report. Journal of medical case reports 2012, 6, 388.
5. Kim M S, Kim K J, Chang C K, Kim H J. Intradural extramedullary tuberculoma of the spinal cord. Journal of Korean medical science 2000, 15, 368-370.
6. Kumar R, Somvanshi D S. Spinal tuberculosis - a review. The journal of spinal cord medicine 2011, vol 34, 5, 440-454.
7. Ming L. Imaging diagnosis of spinal intramedullary tuberculoma: case reports and literature review. The journal of spinal cord medicine 2010, vol 33, 2, 159-162.
8. Mohit A A, Santiago P, Rostomily R. Intramedullary tuberculoma mimicking primary CNS lymphoma. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2004, 75, 1636-1638.
9. Rasonili M R, Mirkoohi M, Vaccaro A R, Yarandi K K, Movaghar V R. Spinal tuberculosis: diagnosis and management. Asian spine journal 2012, vol 6, 4, 294-308.
10. Saini A G, Dogra S, Devidayal, Kumar R, Singh P. Cervical intramedullary conglomerate tuberculomas with tuberculous meningitis - rapid response to medical therapy. Pediatrics and international child health 2012, vol 32, 3, 171-173.
11. Solmaz I, Onal M B, Civelek E, Sivin S, Kahraman S. Intramedullary lumbal lesion mimicking spinal cord tumor: a case of non-neoplastic intramedullary spinal cord lesion. European spine journal 2010, Springer, 19, 169-173.
12. Tahir M, Pas C J, Ahmad F, Ahmad H. Dorsal intramedullary tuberculoma. Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry 2007, 116012, 1353.
13. Thwaites G, Fischer M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British infection society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. Journal of infection Elsevier 2009, 59, 167-187.
14. World Health Organisation. Treatment of tuberculosis guidelines, fourth edition, 2010.
15. Yildirim F, Donmez, Goskun M, Guven G. Medulla oblongata tuberculoma mimicking metastasis presenting with stroke-like symptoms. Neurology science 2009, 30, 349-352.

ОСНОВНИ МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНИ МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ

Р. Кузманова

УМБАЛНП "Св. Наум", гр. София

Механизмите на действие на повечето антиепилептични медикаменти не са напълно изяснени. Съществуват противоречиви данни за това, доколко отделният механизъм на действие може да обясни цялостно антиконвулсивните свойства на различните медикаменти, както и връзката с възникването на нежеланите лекарствени ефекти. Механизмът на действие на повечето антиконвулсанти често е комплексен, с множество места на повлияване. Възможно е комбинацията от механизмите на действие на медикамента в определени съотношения да определя изразеността на антиепилептичната му активност. Тази комплексност на действието на определени антиепилептични лекарства създава условия за оптимален избор при провеждане на терапията. Общото звено между различните предполагаеми механизми за много от медикаментите включва възможността за модулиране на ексцитаторната и инхибиторна невротрансмисия чрез ефекти върху йонните канали, рецепторите и метаболизма на невротрансмитерите. Недостатъчното познаване на индивидуалните генетичните различия и свързаните със заболяването увреди на рецепторите и съответните пътища, в много случаи не позволява да се определи конкретния ефект на медикаментите. Характеризирането на механизмите на действие на наличните антиепилептични медикаменти би повишило разбирането за патофизиологичните механизми на епилептичните пристъпи, както и развитието на нови терапевтични стратегии.

Ключови думи: антиепилептични медикаменти, механизъм на действие, невротрансмитери

SUMMARY

BASIC MECHANISMS OF ACTION OF ANTIPILEPTIC DRUGS

R. Kuzmanova

*University Hospital of Neurology and Psychiatry
"St. Naum", Sofia*

The mechanisms of action of most antiepileptic drugs are not completely clear. There is controversial data on the extent to which a specific action can be the reason for the wholesome anticonvulsive characteristics of various medicaments, as well as the relation with the presence of undesired drug effects. The mechanism of action of most anticonvulsants is most often complex with a number of affected regions. The combination of mechanisms of action of drugs in particular proportions can possibly determine the showcase of its antiepileptic activity. This complexity of the action of some antiepileptic drugs creates conditions for optimal choice during therapy. The common factor between the different supposed mechanisms for a number of drugs includes the possibility for modulating the excitatory and inhibitory neurotransmission through effects upon the ion channels, receptors, and metabolism of neurotransmitters. In many cases, the insufficient familiarity with individual generic differences and the disease related receptor damages can hinder defining a particular drug action. Characterizing the mechanisms of action of the present antiepileptic medicaments would increase the understanding for the pathophysiological mechanisms of epileptic seizures, as well as the development of new therapeutic strategies.

Key words: antiepileptic drugs, mechanism of action, neurotransmitters

Механизмите на действие (МД) на повечето антиепилептични медикаменти (АЕМ) не са напълно изяснени. Съществуват противоречиви данни за това, доколко отделният МД може да обясни цялостно антиконвулсивните ефекти на различните медикаменти, т.е. да се определи относителното значение на един от механизмите за ефикасността му. АЕМ взаимодействат с различни молекулни рецептори. Повечето от АЕМ имат множествен МД, което важи не само за новите, но и за някои от старите АЕМ, напр. валпроат, като повечето от тях имат допълнителни фармакологични действия, с неизяснено влияние по отношение на антиконвулсивния им ефект. Възможно е комбинацията от МД на медикамента в определени съотношения да определя изразеността на антиепилептичната му активност (9). Предклинични и клинични данни потвърждават факта, че специфични МД са насочени към ефикасността при определен вид пристъпи (26). Недостатъчното познаване на индивидуалните генетичните различия и свързаните със заболяването увреди на рецепторите и съответните пътища, в много случаи не позволява да се определи конкретния ефект на медикаментите (26).

За да осъществят антиконвулсивния си ефект АЕМ имат две големи прицелни категории: увредени специфични свойства на мембраната, изразяващи се обичайно в абнормна йонна пропускливост (калциева, натриева, калиева) и увредени синаптични функции (увеличена възбудна или недостатъчна задръжна трансмисия). Общото звено между различните предполагаеми механизми за много от медикаментите включва възможността за модулиране на ексциторната и инхибиторна невротрансмисия чрез ефекти върху йонните канали, рецепторите и метаболизма на невротрансмитерите (5).

Действие на АЕМ върху възбудните механизми

Натриеви потоци/канални. Волтажно-зависимите натриеви канали (НК) са въввлечени в генерирането и разпространението на натрий-зависимите акционни потенциали. Те позволяват навлизането на екстрацелуларен натрий в клетката, което води до невронална деполаризация и възбуда. Забавяйки реактивацията на натриевите канали АЕМ значително понижават честотата на продължителните репетитивни разряди, като не засягат нормалните физиологични процеси (5). Идентифицирани са много субтипове на НК. Инактивацията или затварянето на НК може да стане бързо, познато като "бърза инактивация" или по-постепенно, продължително, познато като "бавна инактивация" (9). Бавната инактивация е важен механизъм при регулирането и модулирането на пароксизмалните разряди в невроните и аксоните (21,22,30). Рецива АЕМ, вкл. carbamazepine (CBZ) и неговите деривати oxcarbazepine (OxCBZ) и eslicarbazepine acetate, phenytoin (PHT), lamotrigine (LTG) и zonisamide действат като блокери на волтажно-зависимите НК по механизма на бързата инактивация, като увеличават броя на каналите в неактивно състояние (22,25). При характеризирането на изброените медикаменти като субстанции, осигуряващи бързата инактивация на натриевите канали, трябва да се отчетат разлики по отношение на афинитета им към функционалните места за свързване на каналите и по отношение на селективността им към определените рецепторни субтипове (30). Модулацията на допълнителното действие върху постоянните натриеви потоци за valproate (VPA), rufinamide (5) и topiramate (TPM) (10,12,23,30) забавя реполаризацията и времето за достигане на прагов потенциал, необходим за възникване на нов акционен потенциал. Електрофизиологични анализи доказват различния МД на lacosamide (LCM) със засилване на бавната инактивация на волтажно-зависимите НК (3) и селективно действие върху патологично променените

продължителни и повтарящи се невронални разряди, което осигурява незасягането на нормалните механизми на инактивация (4, 8).

Калциеви канали (CaK). Много от наличните АЕМ упражняват ефект върху волтажно-зависимите CaK. Деполаризацията на невроните причинява навлизане на Ca²⁺ в клетките през пресинаптичните CaK, което е свързано с освобождаване на ексцитаторни невротрансмитери, предизвикващо по-нататъшен Ca²⁺ инфлукс през постсинаптичните волтажно-зависими канали. Смята се, че масивното навлизане на Ca²⁺ предизвиква разрядна активност (5). Волтажно-зависимите CaK са с комплексна структура, съставени от различни субединици: α_1 субединици, оформящи йонно пропускливата пора с волтажна чувствителност и няколко спомагателни субединици $\alpha_2\delta$, β , и γ , които модулират пропускливостта. Установено е, че $\alpha_2\delta$ допълнителните субединици са таргет с важна модулираща функция (27). Волтажно-зависимите CaK се класифицират като високо- и нисковолтажни субтипове според техния праг на деполаризация (5,7,26,30). Високоволтажните CaK по-нататък се класифицират като: L- /налични в гендритите на невроните и клетъчните тела - чрез масивен инфлукс на калций те активират ензима protein kinase, която осъществява генна транскрипция, необходима за дългосрочната синаптична пластичност в хипокампа и кората на главния мозък/; N- /налични в пресинаптичните окончания, където те са въввлечени в тригерните механизми на освобождаването на невротрансмитерните моноамини от терминалите в ГАВАергични влакна/; P/Q- /свързани с освобождаването на глутамат в ЦНС/ и R- тип CaK /свързани с екзоцитозата в много области, вкл. в хипокампа, където играят важна роля в дългосрочното пресинаптично активиране/ (18,30). Някои АЕМ с комплексен и множествен механизъм на действие /LTG, felbamate, TPM, levetiracetam (LEV) и phenobarbital (PB)/ влияят

върху високоволтажните активирани CaK (17). Установено е взаимодействие на gabapentin (GBP) с $\alpha_2\delta$ спомагателните субединици на волтажно-зависимите CaK, както и функционалните ефекти от това свързване. Експериментални изследвания показват, че свързването на медикамента с $\alpha_2\delta$ намалява калциевия инфлукс в клетката и освобождаването на невротрансмитери (9,26). Hendrich и съавт. (2008) правят извод, че GBP, действащ като лиганд на $\alpha_2\delta$ повлиява експресията на CaK (13). T- каналите са тип първично ниско- волтажни CaK с широко разпространение в ЦНС, вкл. neocortex, hippocampus, thalamus, cerebellum, и nucleus olivary inferior (7, 30). T-тип CaK се активират от хиперполяризацията и играят роля в осъществяването на патерните на ритмичната възбудна активност в таламичните неврони и таламокортикалните кръгове, която се появява както по време на REM стадия на съня, така и при патологични състояния като абсансните пристъпи (5,17,25). Селективното взаимодействие с T-тип CaK определя ефикасността на ethosuximide (ESM) и zonisamide (7,17); липсата на значим ефект върху други таргети на ESM определя неговата неефективност при парциални и тонично-клонични пристъпи (5).

Глутаматни рецептори (ГР). Възбудните процеси в нервната система се осъществяват основно чрез glutamate, възможно и чрез aspartate (26). Глутаматът, който е основният възбуден невротрансмитер в ЦНС, се свързва към много рецепторни места, които се различават по продължителността на активация и дезактивация, проводимостта и йонната пропускливост. ГР се класифицират като йонотропни и метаботропни типове. Йонотропните ГР са неселективни катионни канали, които иницират бързата деполаризация (11). Спрямо афинитета им към определени лиганди ГР допълнително се класифицират като: N-methyl-D-aspartate (NMDA)-рецептори и non-NMDA рецептори /alpha-amino-

3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)- и kainic acid- рецептори/ (26,29). NMDA-рецепторът е волтажно-зависим канал, който е високо пропусклив за калций. Той съдържа една задължителна NR1 субединица, комбинирана с различни NR2 и NR3 субединици. При мембранен потенциал на покой, в резултат на волтажно-зависимата магнезиева блокада на пората на канала, NMDA не са активирани. Мембранната деполяризация е свързана с елиминирането на блокадата на йонния канал от магнезий и е предпоставка за активация на NMDA рецептора. За активацията на NMDA рецепторния канал са необходими свързване на глутамат към NR2 субединицата и свързване на глицин като коагонист към алостерично място върху NR1 субединицата на рецепторния комплекс (11). Ако деполяризацията е с достатъчна амплитуда и продължителност (както в началото на пристъп), се активират NMDA рецепторите (5) с последващо обхващане на мембраната от деполяризация, което е в основата на тонично-клоничния пристъп. Така глутамат-медираната синаптична трансмисия осигурява синхронизацията на епилептичната активност (5). NMDA е представен в хипокампа, където епилептичните разряди могат да доведат до продължителна хипервъзбудимост, вследствие на активация на NMDA рецепторите и последващо активиране на NMDA и non-NMDA рецепторни механизми (23,30). Гъстотата и активността на NMDA рецепторите е увеличена при епилепсията на темпоралния дял (11, 26). При лечението на епилепсията не са установени селективни антагонисти на ГР. Взаимодействие с ГР е един от механизмите на действие за много АЕМ с множествени места за рецепторно повлияване и комплексно действие (21,29). Напр. по типа на селективното действие върху субединиците на NMDA рецепторите felbamate може да има инхибиращо действие (11). TPM е АЕМ с подчертано комплексно действие и фармакодинамичен

ефект върху множество молекулни таргети, вкл. non-NMDA рецепторите (9, 25). Селективното взаимодействие на TPM с kainate рецепторите определя в значителна степен антиконвулсивната ефикасност на медикамента (23). Активацията на AMPA рецепторите медира в голяма степен нормалната ексцитаторна невротрансмисия в ЦНС (4), което е обсъждано за РВ (14,26). В процес на проучване са антагонисти на AMPA рецепторите с по-селективно действие /Perampanel/ (9,21,29).

Действие на АЕМ върху инхибиторните механизми

Гама аминокиселина - ГАМК (γ - aminobutyric acid - GABA). ГАМК (GABA) е основният инхибиторен невротрансмитер в ЦНС. Повлияването на GABA ергичната невротрансмисия е един от най-познатите МД във фармакотерапията на епилепсията. (5). GABA отваря невронните канали за навлизане на калиеви и хлорни йони и така води до хиперполяризация на невроналната мембрана, т.е. до намалена невронална възбудимост. Синтезира се в GABA ергичните нервни окончания чрез декарбоксилиране на глутамата от ензима glutamic acid decarboxylase (GAD), за чиято активност е необходим pyridoxal phosphate и се съхранява посредством везикуларен GABA транспортер (VGAT). След освобождаването в синаптичната цепка, GABA подлежи на разграждане от ензима GABA-transaminase (GABA-T) до succinic semialdehyde (SSA), който се метаболизира в митохондриите до α -ketoglutarate (α -KG), основният субстрат за синтеза на L glutamate. Междинни метаболити в метаболизма на GABA са хомакарнозин и 2-пиролонин, които също са с антиепилептичен ефект (26). GABA ограничава пристъпната активност в амигдалата, област за която се смята, че е критична за разпространението на фокалната пристъпна активност (20) и Substantia nigra reticularis (SNR), където стимулацията на GABA рецепторите и увеличаването на GABA

е свързано с антиконвулсивно действие срещу широк спектър пристъпи (20). SNR упражнява индиректен контрол голям брой отделни епилептогенни кръгове през *colliculi superiores*, вкл. кръгове, отговорни за генерирането на пристъпите в лимбичната, таламокортикалната система и тоничните гърчове, генерирани в мозъчния ствол (2). В главния мозък GABA действа на два различни вида постсинаптични GABA_A рецептори/канални, както и на пре- и пост- синаптични GABA_B рецептори/канални. (23). Увредената GABA_A рецепторно медирана инхибиция е важен патофизиологичен механизъм за повишената невронална възбудимост. Генетична или придобита дисфункция на GABA_A рецепторите е описана при пациенти с идиопатична генерализирана епилепсия, катамениална епилепсия и епилептичен статус (2). Бързият инхибиторен ефект на GABA се медира от GABA_A рецепторите, които са лиганд- свързани постсинаптични хлорни канали, активиращи се при свързването на поне две молекули GABA. Невроналните GABA_A представляват пентамерни протеини, които се състоят от пет субединици (класифицирани като α , β , γ , и δ субединици) намиращи се около централната пора. Съществуват няколко GABA_A рецепторни субтипове, чиято функция варира на базата на комбинации от α -, β -, γ -, и δ -субединиците в дадения рецептор. Гените кодиращи тези различни субединици са представени различно в отделните региони на главния мозък и предизвикват функционални различия в синаптичната инхибиция, както и разлики в действието на медикаментите (2, 23). Съществуват две форми на GABA_A рецепторно- медирана инхибиция - фазова и тонична. Фазовата инхибиция се медира от GABA_A рецептори, които съдържат γ субединици, които са разположени на постсинаптичните окончания и алостерично се активират от бензодиазепини (BZD). Тоничната инхибиция е медирана от GABA_A рецептори, които представляват δ субединици и са

разпределени на екстрасинаптични места; тези рецептори не се модулират от BZD, но са таргети за общи анестетици, алкохол и невротрофици (2). АЕМ могат да модулират GABA-ергичната активност по множество механизми: инхибиция на обратния захват на GABA от пресинаптичните нервни окончания (5), поттискане на разграждането на GABA чрез инхибиция на GABA-T рецепторите, поттискане на GABA-T в нервните терминали, увеличаване синтеза на GABA чрез активиране на GAD (9,20), повишаване концентрациите на GABA - междинните метаболити хомакарнозин и алфа- пиролонин (5), повишаване на продължителността и възможността за отваряне на хлорните канали (5,9). Съществуват доказателства, че GABA_A е свързана с генерализираната абсансна епилепсия (2). GABA_B рецепторът често се намира пресинаптично в аксоналните окончания и представлява рецептор, свързан с G protein, който повишава проводимостта на насочените към вътрешността на неврона калиеви канали и понижава проводимостта на пресинаптичните N- и P/Q- калциеви канали. GABA_B антагонистите значително редуцират или блокират разрядите спайк - бавна вълна в ЕЕГ. Във високи концентрации PB може директно да активира GABA_A рецепторите. Това обяснява по-високия риск на барбитуратите от фатално свръхдозироване в сравнение с другите GABA_A рецепторни агонисти (26). Benzodiazepine (BZD), които остават медикамент на първ избор в спешни ситуации, се свързва с различно място на GABA_A рецептора, към определени рецептори, които съдържат α_1 , α_2 , α_3 или α_5 субединици в комбинация с γ субединица (28). VPA се свързва с повишаването на общите нива на GABA в главния мозък и потенцирането на GABA-ергичната активност (5). Освен директната рецепторна модулация съществуват възможности и за индиректно невротрансмитерно повлияване (2, 26): повлияване на метаболизма на GABA или GABA транспортерите, които модулират об-

ратния захват от пресинаптичните неврони или поемането на GABA от съседните глиялни клетки. Vigabatrin е необратим инхибитор на ензима GABA-T, който разгражда GABA в пресинаптичните неврони и глиялните клетки (5), с което значително повишава концентрацията на GABA в главния мозък. При това vigabatrin потенцира по-скоро тоничната инхибиция, отколкото медуирания от GABA_A-рецептора синаптичен отговор (5,26). Tiagabine (TGB) инхибира обратния захват в пресинаптичните неврони и съседните глиялни клетки чрез транспортера на GABA - GAT-1 (9,21) в резултат на което потенцира постсинаптичните GABAергични потенциали. Това действие има предимства и респективно по-малко нежелани лекарствени ефекти в сравнение с директния рецепторен агонизъм, тъй като засилва ефекта само на ендогенната GABA, запазвайки нейната физиологичната специфичност. За много от антиконвулсантите повлияването на GABAергичната активност е един от многото МД, напр. TPM, felbamate и zonisamide, който алостерично модулира GABA_A-рецептора чрез хлорните потоци (9,21).

Инхибиция на карбоанхидразата. Инхибицията на ензима карбоанхидраза повишава концентрацията на вътреклетъчните хидрогенни йони. Това води до преместване на калиеви йони към екстрацелуларното пространство и хиперполяризация (5). Zonisamide и TPM потискат някои изоформи на ензима карбоанхидразата, което може допълнително да допринесе за антиконвулсивния им ефект(9,26).

Действие на АЕМ върху други механизми

SV2A глюкопротеин. В невроните SV2A глюкопротеин е свързан с мембраната на синаптичните везикули (27). Съществуват различни хипотези за ролята и функциите на SV2A: свързване с невротрансмитерни молекули, намаляване на интравезикуларното осмотично налягане, промяна на везикулната екзоцитоза в

синапса и регулация на везикулната подвижност (15,27). Въпреки че съществуват много въпроси относно точния механизъм (4), експерименталните данни сочат, че основният МД на LEV представлява взаимодействието с SV2A (21). Данните сочат, че свързването със SV2A значително корелира с терапевтичния ефект на LEV (9). Фактите за генетични вариации на SV2A насочват към връзка с различния терапевтичен отговор към LEV (23). Brivaracetam /фаза 3 клинични проучвания/, подобно на LEV, се свързва със синаптичния везикуларен глюкопротеин 2A (26).

KCNQ/Kv7 калиеви канали. KCNQ гените кодират пет субединици на калиевите канали (Kv7.1-Kv7.5). Четири от тях (Kv7.2-Kv7.5) се намират в нервната система. Kv7.2 и Kv7.3 са основните молекулярни компоненти на нисковолтажно-зависимите М-канали, които регулират невроналната възбудимост (26). Тези калиеви канали са важни детерминанти на клетъчната възбудимост и имат роля при някои епилепсии с генетично унаследяване като синдрома на доброкачествени фамилни неонатални конвулсии свързани с мутации на KCNQ2 и KCNQ3 (12). Поточите, повлияващи се от тези канали се означават като "М-потоци" което означава, че инхибицията им се осъществява от холинергичния агонист muscarine (23). М-потокът повлиява акционния потенциал, възникващ след хиперполяризацията и стабилизирайки мембранния потенциал, той предотвратява повтарящата се невронална разрядна активност. М-каналите се регулират от рецептори, които са в основата на някои форми на холинергичната възбуда. По-късно тази хипотеза се потвърждава от развитието на нови субстанции, взаимодействащи с KCNQ2-5 (Kv7.2-7.5) йонни канали, с отчасти ясно взаимодействие с хетеромерния канален субтип KCNQ2/3 (6,26,30). Научни проучвания върху действията на калиевите канали датират от 1980 г. (5) Първите данни

за retigabine (ezogabine) като модулятор на калиевите канали са от 1997 (12). Относно поносимостта на медикамента е от значение, че retigabine не взаимодейства със сърдечната изоформа на KCNQ (Kv7), т.е. KCNQ1 (Kv7.1) (30).

Йонни канали, регулирани от хиперполяризацияционно активиращ се цикличен нуклеотид /hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated HCN ion channels/. Йонните канали, регулирани от хиперполяризацияционно активиращ се, цикличен нуклеотид (HCN канали) са калионни канали, които са волтажно-зависими и се активират от хиперполяризацията при отрицателно напрежение ~ -50 mV (24). Въпреки че структурно наподобяват калиевите канали, те са по-малко селективни за калиевите йони, а улесняват навлизането на натриеви йони (24). Специфичен белег на HCN каналите, че активността им нараства по време на хиперполяризацията, а деполаризацията инактивира HCN каналите (24). Цикличните нуклеотиди цАМФ и цГМФ директно активират HCN каналите. Активацията на HCN каналите е допълнителен МД за LTG освен основното му взаимодействие с волтажно-зависимите натриеви и калциеви канали (26).

За много от медикаментите не е ясно действието им върху други видове рецептори: моноаминови, ацетилхолинови, аденозинови, серотонинови, хистаминови H₂ и H₃, опиатни, глицинови и др. Характеризирането на МД на наличните АЕМ би повишило разбирането за патофизиологичните механизми на епилептичните пристъпи, както и развитието на нови терапевтични стратегии.

Въпреки значителния напредък в разбирането на механизмите на епилептичните пристъпи и антиконвулсивното действие на АЕМ, не е напълно изяснено доколко МД на антиконвулсанта, който е отговорен за неговата ефикасност, е въвличен в патофизиологията на възникването на нежеланите лекарствени ефекти (НЛЕ).

Профилът на НЛЕ на отделните антиконвулсанти може да се различава в зависимост от вида и тежестта на епилепсията (25). При пациенти с различни видове терапевтично резистентни епилептични пристъпи са установени антителиа към йонни канали, модулиращи невроналните възбудни и задръжни механизми като волтажно-зависимите калиеви и калциеви канали, към глутаматните NMDA- и GABA_B- рецептори (23). Все пак съществуват примери, които илюстрират взаимовръзката между МД на антиконвулсантите и механизмите на възникване на НЛЕ: GABA-ергичните медикаменти като VZD и PV имат седативен ефект; медикаментите, които повлияват НК /PHT и CBZ/ във високи дози предизвикват атаксия (16), с възможно селективното действие върху определени типове субединици на НК и респективно значителна разлика по отношение на антиепилептичната активност и възникването на специфични НЛЕ (16,19). МД на CBZ и VPA са различни, но има и известно прекриване. Освен блокирането на НК, CBZ има GABA-ергични и антиглутаматергични ефекти (25). VPA модулира GABA-ергичната трансмисия, потиска Т-тип калциевите потоци и едновременно е блокер на НК (16,20,26). Комбинацията от двата медикамента е с повишена ефикасност. VPA потиска ензима ерохиде хидролаза ензиме и умерено повишава съотношението ерохиде/carbamazepine, което като цяло не повишава съществено токсичните ефекти, но може да повиши риска от реакции на хиперсензитивност (16). Повишаването на телесното тегло е добре известен нежелан ефект при прием на VPA, който е свързан с нарушена оксидация на мастните киселини (5). По отношение на психиатричните ефекти на антиепилептичните медикаменти, тези с предимно GABA-ергични свойства /PB, VPA, GBP, TGB, Vigabatrin/ са със седативен, анксиолитичен и антимианиен ефект; друга категория антиконвулсанти с глутаматергични свойства /Felbamate и LTG /, са с активиращ и

антигепресивен ефект (26). Предвид баланса между повлияването на епилептичните пристъпи и възникването на потенциални НЛЕ съществува критерий за "рационална политерапия" - комбинация на медикаменти с действие върху различни невротрансмитерни системи или йонни канали (1,15,16,19). Във връзка с това в литературата има различни данни (1,19), напр. комбинацията на инхибитор на обратния захват на GABA с гуазепам /алостеричен модулятор на GABAa рецепторите/ показва синергизъм на действието в животински модели, докато комбинацията на същия GABA-ергичен медикамент с антагонист на глутаматните рецептори не води до допълнителна ефикасност (19). Специфичното място на свързване на LEV е синаптичен SV2A протеин и медикаментът няма афинитет към GABAa рецепторите, въпреки че при определени обстоятелства може да засили GABA-ергичната невротрансмисия на синаптично действащите GABA-ергични медикаменти и да има синергично действие с BZD, PB и невростероиди (15,19). Препоръчителни комбинации, базирани на механизма на действие са: 1. комбинация от блокатор на НК с медикамент, повишаващ GABA-ергичната инхибиция; 2. комбинация на два медикамента, които повишават GABA-ергичната инхибиция; 3. комбинация на антагонист на AMPA- и NMDA-рецепторите (19). Комбинацията на два блокера на НК не е благоприятна, напр. PHT и CBZ нямат синергичен клиничен ефект, а LTG взаимодейства по-ефикасно и с по-добра поносимост с VPA, отколкото с CBZ или PHT (16). Комбинацията между медикаменти, които повишават GABA-ергичната инхибиция, може да е с повишена ефикасност, но може да доведе до засилен хипнотичен ефект (16). Ако се комбинират два медикамента, които повлияват един механизъм, но действат на различни молекулни таргети, напр. "пресинаптичен" vigabatrin и "постсинаптичен" PB, това може да доведе до повишаване на GABA-ергичната инхибиция и

възможност за назначаване на всяко лекарство в нетоксични дози, поради различните механизми на възникване на евентуалните НЛЕ (16). Теоретично GABA-медираната мембранна хиперполяризация може да намали действието на блокерите на натриевите канали, тъй като действието им е волтажнозависимо (26).

МД за немалка част от АЕМ, както и връзката им с възникването на НЛЕ, не са напълно уточнени. Продължаващи изследвания за влиянието на генетичните и патофизиологични механизми на индивидуалните различия в действието на АЕМ включват стратегии за развитие на изобразителни техники за определяне на чувствителността на молекулните рецептори и биомаркери за ефекта на АЕМ (26). МД на отделния медикамент често е комплексен, с множество места на повлияване. Тази комплексност на действието на определени антиепилептични лекарства създава условия за оптимален избор при провеждане на терапията.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Кузманова

МБАЛНП "Св. Наум"

ул. "Любен Русев" 1, София 1113,

тел.: +359 2/9702 220

e-mail: rutyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

R. Kuzmanova, M. D.

University Multiprofile Hospital

for Active Treatment in Neurology and Psychiatry

"St. Naum", Sofia, Bulgaria

tel: +359 2/9702 220

e-mail: rutyana_kuzmanova@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията. Двигателни Нарушения, 2011, 9.
2. Benarroch, E.E. GABAA receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. *Neurology*, 2007, 68, 612-614.
3. Beydoun, A., D'Souza, J., Hebert, D., et al. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9, 33-42.
4. Bialer, M., White, H.S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9, 68-82.
5. Britton, J.W., Zakaria, T.M., Benarroch E. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. In: Cascino G.D., Sirven J.I. *Adult Epilepsy*. John Wiley & Sons, 2011, pp. 115-126
6. Brown, D.A., Passmore, G.M. "Neural KCNQ (Kv7) channels". *British Journal of Pharmacology*, 2009, 156, 8, 1185-1195
7. Catterall, W.A., Few, A.P. Calcium channel regulation and presynaptic plasticity. *Neuron* 2008, 59, 882-901.
8. Errington, A.C., Stohr, T., Heers, C., Lees, G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol*, 2008, 73, 157-169.
9. Fattore, C., Perucca, E. Novel medications for epilepsy. *Drugs*, 2011, 71, 2151-2178.
10. French, J.A., Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009, 50, 8, 63-68.
11. Ghasemi, M., Schachter, S.C. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsy Behav.*, 2011, 22, 4, 617-640.
12. Gunthorpe, M.J., Large, C.H., Sankar, R. The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 2012, 53, 412-424.
13. Hendrich, J., Van Minh, A.T., Heblich, F., Nieto-Rostro, M., Watschinger, K., Striessnig, J., et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105, 3628-3633.
14. Jin, L.J., Schlesinger, F., Song, Y.P., Dengler, R., Krampfl, K. The interaction of the neuroprotective compounds riluzole and phenobarbital with AMPA-type glutamate receptors: a patch-clamp study. *Pharmacology*, 2010, 85, 54-62.
15. Kaminski, R.M., Matagne, A., Patsalos, P., Klitgaard, H. Benefit of combination therapy in epilepsy: a review of the preclinical evidence with levetiracetam. *Epilepsia*, 2009, 50, 3, 387-397.
16. Kennedy, G.M., Lhatoo, S.D. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS Drugs*, 2008, 22, 739-760.
17. Khosravani, H., Zamponi, G.W. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies. *Physiol Rev*, 2006, 86, 941-966.
18. Lee, C.Y., Chen, C.C., Liou, H.H. Levetiracetam inhibits glutamate transmission through presynaptic P/Q-type calcium channels on the granule cells of the dentate gyrus. *Br J Pharmacol*, 2009, 158, 1753-1762.
19. Louis, S.E.K. Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr. Neuropharmacol*, 2009, 7, 96-105.
20. Löscher, W. Valproate: a review of its basic pharmacology after 35 years of clinical use in pharmacotherapy of epilepsy. *CNS Drugs*, 2002, 16, 10, 669-694.
21. Łuszczki, J.J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacology Reports*, 2009, 61, 2, 197-216.
22. Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., et al. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2010, 9, 413-424.
23. Meldrum, B.S., Rogawski, M.A. Molecular targets for antiepileptic drug development. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*, 2007, 4, 18-61.
24. Poolos, N.P. Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated (HCN) Ion Channelopathy in Epilepsy. In: Noebels, J.L., Avoli, M., Rogawski, M.A., Olsen, R.W., Delgado-Escueta, A.V., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012
25. Porter, R.J., Baulac, M., Nohria, V. Clinical development of drugs for epilepsy: a review of approaches in the United States and Europe. *Epilepsy Research*, 2010, 89, 163-175.
26. Potschka, H. Pharmacological treatment strategies: Mechanisms of antiepileptic drugs. *Epileptology*, 2013, 1, 31-37.
27. Rogawski, M.A., Bazil, C.W. New Molecular Targets for Antiepileptic Drugs: $\alpha 2\delta$, SV2A, and Kv7/KCNQ/M Potassium Channels. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2008, 8, 4, 345-352.
28. Sigel, E., Luscher, B.P. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2011., 11, 241-246.
29. Tang, F.R., Bradford, H.F., Ling, E.A. Metabotropic glutamate receptors in the control of neuronal activity and as targets for development of anti-epileptogenic drugs. *Curr Med Chem*, 2009, 16, 2189-2204.
30. Wuttke, T.V., Lerche, H. Novel Anticonvulsant Drugs Targeting Voltage-Dependent Ion Channels. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2006, 15, 1167-1177.

