

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE SOCIETY

VOLUME 9

NUMBER 2

DECEMBER 2007



**BULGARIAN
HEADACHE
SOCIETY**



CERHALGIA

Гл. редактор: Д. Хаджиев, София

Зам. гл. редактор: И. Миланов, София

Д. Минчев, Варна

Секретар: П. Шотеков, София

Редакционна колегия: Ст. Янчева, София

П. Стаменова, София

Ц. Цонев, София

Д. Георгиев, София

Л. Чипилски, София

Д. Напи, Рим

Д. Сандрини, Павиа

К. Тасорели, Павиа

Г. Бузи, Венафро

Д. Шоенен, Лиеж

О. Шьостаг, Трондхаим

Д. Гербер, Кил

† В. Галай, Перужа

Техн. секретар: Й. Докова, София

Editor-in-chief: D. Hadjiev, Sofia

Associate Editors: I. Milanov, Sofia

D. Mintchev, Varna

Secretary: P. Shotekov, Sofia

Editorial Board: St. Yancheva, Sofia

P. Stamenova, Sofia

Tz. Tzonev, Sofia

D. Georgiev, Sofia

I. Tchopilski, Sofia

G. Nappi, Roma

G. Sandrini, Pavia

C. Tassorelli, Pavia

G. Buzzi, Venafro

J. Schoenen, Liege

O. Sjaastad, Trondheim

D. Gerber, Kiel

† V. Gallai, Perugia

Technical secretary: Y. Dokova, Sofia

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

REVIEWS

Ив. Миланов

I. Milanov

БОЛКА 6

PAIN 6

г-р М. Марков, г-р Н. Михнев, гоц. П. Колев

M. Markov, N. Mihnev, P. Kolev

ГЛАВОБОЛИЕ И СЪН 21

HEADACHE AND SLEEP 21

Й. Докова, Ив. Миланов

J. Dokova, Iv. Milanov

ГЛАВОБОЛИЕ И БРЕМЕННОСТ 30

HEADACHE AND PREGNANCY 30

Н. Чаушев

Chaushev N.

ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНАТА -
ЗАЩО И КОГА? 36

PREVENTIVE TREATMENT FOR MIGRAINE -
WHY AND WHEN?..... 36

Й. Докова, Ив. Миланов

J. Dokova, Iv. Milanov

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕМОР
ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА 41

TREATMENT OF TREMOR IN MULTIPLE
SCLEROSIS 41

ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

Българското дружество по главоболие издава списание "Cephalgia", два броя годишно. В него ще се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани с проблемите на главоболието и болката. Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помещава актуална информация, рецензии на статии и книги.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер - А4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Заглавна страница

Пълно заглавие, имената на авторите, институцията, в която работят, означена с цифра зад името им, ако авторите работят на различни места, пълен адрес за кореспонденция.

Резюме

Трябва да е отпечатано на отделна страница, както на български език, така и на английски език и дължина 30 реда. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, целите на проучването, контингент, методи и получени резултати, обсъждане. Резюмето завършва с ключови думи, подредени по азбучен ред и адрес за кореспонденция, също на английски.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методи, резултати, обсъждане и книгопис. Те се разграничават с подзаглавия на всяка една от тези части. Оригиналните статии трябва да бъдат до 8 стандартни страници, а кратките научни съобщения - до 4 страници, включително илюстрации, таблици, резюме и книгопис. На отделна страница се поставя легендата за илюстрациите, включваща заглавията и обяснение на съкращенията. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и книгопис и да бъдат до 10 страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязват с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и гъвкави черно-бели гладки фотографии. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора.

В текста на ръкописа трябва точно да

бъдат обозначени местата за включване на таблиците и фигурите. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

Книгопис

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорите, като се отпечатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях - тези на латиница. Заглавията на цитираните статии се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа.

Пример

Научна статия

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. Headache, 1975, 15, 41-50.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Goasdsby, P.J., Silberteин, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Книга

Cummings, J.L. and Benson D.F. Dementia: A Clinical Approach. Second ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992, pp. 348.

Два отпечатани екземпляра от материалите, придружени от текста, записан на 3.5"-дискета, набран на Word for Windows; графики, фигури, илюстрации - всяка отпечатана на отделен лист, да се изпращат на адрес:

Проф. д-р Иван Миланов, дмн
Университетска специализирана болница
за активно лечение по неврология
и психиатрия "Св. Наум"
ул."Любен Русев" №1, София 1113

INSTRUCTION FOR AUTHORS

„CEPHALGIA” publishes original articles in every aspect of the headache and pain. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. Articles undergo peer review. The journal publishes the following types of articles: reviews, scientific articles, short communications, case reports and letters to the editor. Papers must be written in English. Reviews should not exceed 10 standard type-written pages (30 lines, 60 characters per line). The limit for scientific articles is 8 pages, for short communications and case reports is 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures and references; and for letters to the editor is 1 page.

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

Title page:

The title; the name(s) of the author(s); the name(s) of the institution(s) where they work was carried out. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index. A detailed official mailing address. Second page (not for letters to the editor). A brief abstract (30 lines) arranged under Introduction, Materials and methods, Results, Discussion and Conclusions. Key words (no more than 6) in alphabetic order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussions, Conclusions, References and Legends. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Figures All figures should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets without legends (all legends should be on a separate sheet). All figures should bear the first author's name and the figure number and the top of the figure should be indicated on the back in soft pencil.

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

Tables All tables should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets including appropriate headers and legends with a minimum explanatory text, if necessary at all.

The place of location for the figures, pictures and tables should be pointed out with a pencil in the text.

References

Citation of works in the text should be by num-

bers in brackets. The list should be numbered in alphabetical order according to the first author's name. Works by 2 or 3 authors should be listed alphabetically according to the second or third author's name. The names of all authors should be included. References may contain up to 30 sources for reviews, up to 20 for articles and no more than 10 for short communications. The journals should be abbreviated according to Index Medicus. References should be styled as follows:

Examples:

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. *Headache*, 1975, 15, 41-50.

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: *Headache*. Goasdsby, P.J., Silbertein, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Cummings, J.L. and Benson D.F. *Dementia: A Clinical Approach*. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, p. 348.

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

Please submit your manuscript and illustrations in duplicate accompanied by the text on a 3.5” diskette written on Word for Windows. Identify first author's name, file name and program version on the diskette label. Please send the papers to the following address:

Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
Vice Editor-in-chief of “Cephalgia”
University Hospital “St. Naum”
Department of Neurology,
Ljuben Russev 1 Str, IV kilometer,
1113 Sofia, Bulgaria

БОЛКА**РЕЗЮМЕ****БОЛКА**

Ив. Миланов

Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум"

Болката е най-ранния симптом на увреда на тъканите или на заболяване. Всеки стимул, който предизвиква увреждане на тъканите е болков. Тези стимули са наречени ноцицептивни (вредни), защото това е общото качество на всички болкови физични или химични стимули. Болката се предизвиква от стимулация на чувствителните към болка структури. Функцията на болкови рецептори (ноцицептори) се изпълнява от множество свободни "голи" нервни окончания. Болката се класифицира според продължителността си на остра и хронична. Острата болка продължава до 1 месец от началото си, което е свързано с ясна тъканна увреда. Хроничната болка продължава повече от 3 месеца. Тя се предизвиква от увреждане на тъканите, но продължава и след оздравяването на лезията, която я причинява. Острата болка е симптом, хроничната болка е заболяване. Болката се класифицира според патофизиологичните механизми, които я предизвикват като ноцицептивна или невропатна. Ноцицептивната болка е в резултат на физиологична активност на активираните нормални болкови рецептори, без първична дисфункция на нервната система. Невропатната

SUMMARY**PAIN**

I. Milanov

University Hospital for Neurology and Psychiatry "St. Naum"

Pain is the earliest symptom of tissue damage or a disease. Every stimulus that causes tissue damage is a pain stimulus. These kinds of stimuli are called nociceptive as this is the common quality of all pain physical and chemical stimuli. Pain is caused by stimulation of the pain sensitive structures. Multiple free "bare" nerve endings play functional role of nociceptors. The pain is classified according to the duration as acute and chronic. The duration of acute pain is up to 1 month after the tissue damage. The duration of chronic pain is more than 3 months after the tissue damage. The pain continues after recovery of the damage. The acute pain is a symptom, while the chronic pain is a disease. The pain is classified according the underlying pathophysiological mechanisms as nociceptive and neuropathic. The nociceptive pain is a result of the physiological activity of the normal nociceptors, after their activation, without dysfunction of the nervous system. The central or peripheral neuropathic pain is found in 1,5 to 8% of the population. It is caused by damage, or dysfunction of the central or peripheral nervous system. The damage may be traumatic, inflammatory, metabolic, ischemic, degenerative or neoplastic. The neuropathic pain is not caused by activation of the nociceptors, but is due to ectopic

(централна или периферна) болка се наблюдава при 1,5 до 8% от популацията. Възниква в резултат на увреда или дисфункция на централната или периферната нервна система. Уврежданията могат да бъдат различни: травматични, възпалителни, метаболитни, исхемични, дегенеративни или неопластични. Невропатната болка не се дължи на активиране на рецепторите на ноцицептивната система, а на ектопично генериране на импулси в невроните на периферната и централна нервна система. Невропатната болка се диагностицира и лекува от невролог. Болковите нарушения се подразделят на негативни (хипоалгезия), свързани с дефицит на сетивните функции и позитивни (парестезии, хипералгезия), свързани с абнормно повишена активност на сетивната система.

Лечението на невропатната болка се различава от лечението на ноцицептивната. Ноцицептивната болка се повлиява от нестероидни противовъзпалителни средства, които блокират циклооксигеназата и по този начин възпрепятстват превръщането на арахидоновата киселина в простагландини, които медицират възпалението и болката. Невропатната болка се повлиява от антидепресанти, мембрано-стабилизиращи медикаменти (lidocain и антиконвулсанти), NMDA антагонисти (ketamine, dextromethorphan), алфа2 адренергични агонисти (clonidine, tizanidine) и ГАМК-В агонисти - baclofen. Данните за повлияване на невропатната болка от опиоидни медикаменти са противоречиви. Gabapentin е медикамент на първи избор, защото повлиява почти всички симптоми и има най-добър профил на безопасност.

Болката се определя от Международната асоциация за изучаване на болката (IASP) като неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с актуално или потенциално увреждане на тъканите. Тя е най-ранния симптом на увреда

generation of impulses in the neurons of the peripheral or central nervous system. The diagnosis of neuropathic pain is made by neurologist. The pain symptoms are divided to negative (hypoalgesia), caused by deficit of the sensory functions and positive (paresthesias, hyperalgesia), caused by abnormal hyperactivity of the sensory nervous system.

The treatment of nociceptive and neuropathic pain is different. The nonsteroid anti-inflammatory drugs are effective against the nociceptive pain by blocking of cyclo-oxygenase and thus preventing the transformation of arachidonic acid to prostaglandins mediating inflammation and pain.

Neuropathic pain is influenced by antidepressants, membrane-stabilizing drugs like lidocain and anticonvulsants, NMDA antagonists (ketamine, dextromethorphan), alpha2 adrenergic agonists (clonidine, tizanidine) and GABA-B agonists like baclofen. The data about opiate drugs are contradictory.

Gabapentin is the drug of first choice for treatment of neuropathic pain because it is effective against nearly all symptoms and the best safety profile.

на тъканите или на заболяване. Повечето заболявания започват с фаза на болка, която често е специфична и помага за поставяне на диагнозата. За пациентите появата на болка е симптом, който им показва, че имат заболяване и ги

отвежда при лекаря.

Болката е субективен симптом генериран от ноцицептивната система вследствие на тъканна увреда или неврологично нарушение (12). Болката има два аспекта. От една страна тя се предизвиква от определени стимули и се предава чрез импулси по определени пътища до мозъка, така че се получава обективното усещане за болка (12). Това усещане се осъществява от специфична сензорна система - ноцицептивната система. Болковото усещане наподобява чуването на звука или виждането на предмет вследствие на активирането на слуховите или зрителни сензорни системи. Вторият, по-абстрактен аспект на болката е свързан със субективното усещане за болка и емоциите и страданието, което тя предизвиква в индивида. Тези две качества на болката са различни, защото прекъсването на някои нервни пътища може да намали усещането за болка, но да остави непроменена емоционалната реакция (*anesthesia dolorosa*, фантомна болка). Увреждането на определени мозъчни области (*singulum*), както и приемането на някои медикаменти намаляват емоционалната реакция, без да променят усещането за болка.

Ноцицептивната система има биологичната функция на филогенетично стара предупредителна система (12). Тя има достатъчно нисък праг, за да се активира преди да настъпи увреждането на тъканите. Прагът на болковите рецептори и ноцицептивната система е настроен така, че да открие потенциалната увреда на тъканите. Рецепторният праг е настроен още по-ниско, така че за да възникне болково усещане е необходима централна сума на аферентацията. Ноцицептивните аференти сигнализират и тежестта на увредата на тъканите, както и процеса на оздравяване чрез възвръщане от сензитизирано

състояние към нормално кодиране (12). Като предупредителна система ноцицептивната има някои празноти в сензорния си спектър. Деструкцията на висцералните паренхимни органи не активира ноцицептивните аференти. Терминът ноцицептивни стимули е въведен за висцералните аференти. Той включва всички потенциално увреждащи тъканите стимули, към които са чувствителни ноцицептивните влакна (12). Кожните ноцицептивни аференти също не са чувствителни към ултравиолетовата радиация, която уврежда кожата. Адекватните стимули, които активират рецепторите на ноцицептивната система са тези които предизвикват актуална или потенциална увреда на тъканите (вредни стимули). Не всички вредни стимули се откриват от ноцицептивната система. Следователно адекватни стимули за ноцицептивната система са тези вредни стимули, които се дешифрират от ноцицептивната система (ноцицептивни стимули).

Всеки стимул, който предизвиква или заплашва да предизвика увреждане на тъканите е болков (12). Тези стимули са наречени от Оксфордския физиолог Charles Sherrington през 1906 година ноцицептивни (вредни), защото това е общото качество на всички болкови физични или химични стимули (6). Наименованието произлиза от латинската дума *posere* (увреждам).

Болката се предизвиква от стимулация на чувствителните към болка структури. За разлика от другите сетивни модалности, които се предизвикват от специфични стимули - допир, натиск, топлина или студ, болката може да се предизвика от всеки от тези стимули, ако е достатъчно интензивен. Ноцицепторите са чувствителни към топлина (над 43°C), студ (под 15°C) и болезнени механични стимули (6). Ноцицепторите се активират от киселини и някои

лютивни субстанции, като капсаицин (ванилоидна субстанция добивана от лютивни червени чушки).

Ноцицептивните стимули предизвикват не само болка, но и *рефлекси на отдръпване и автономни реакции* (повишаване на кръвното налягане, сърдечната честота и др.). Ноцицептивната система контролира несъзнателните защитни реакции на организма към увреда и медира субективната болкова перцепция (6). Според концепцията за ноцицепцията, тя представлява откриване на уврежданията на тъканите чрез трансдюсери (рецептори), които предават информацията по А и С влакната към задния рог на гръбначния мозък (9). Основната функционална единица осъществяваща ноцицепцията е ноцицепторната единица (6). Тя включва един ноцицептивен неврон заедно с трансдюсерите, които той инервира, централните и периферни терминали (6). Периферното рецептивно поле е с различен размер и зависи от локализацията по тялото и класа на рецептора. Трансдюсерите могат да се повлияват от възпалителни и неврални промени в непосредствената околна среда, които променят техните характеристики на активиране. Активирането се осъществява с помощта на мембранни протеини, които се намират в мембраните на ноцицепторите. При нормално състояние те се активират от такова ниво на механична, термална или химична енергия, която е достатъчна за да увреди тъканите. Ноцицепцията може да се блокира чрез локална или регионална анестезия, която обикновено се постига с блокери на натриевите канали, които предотвратяват аксоналната деполяризация (9). Стимулите, които могат да активират болковите рецептори (ноцицептори) варират в различните тъкани. Кожата, подкожните тъкани, лигавиците, мускулите и ставите са чувствителни към механични,

термални и химични стимули, които потенциално могат да предизвикат увреда. Адекватните стимули за кожата са тези, които увреждат тъканите, като убождане, срязване, изгаряне, измръзване и разкъсване. Стимули за стомаха и червата са възпаление на мукозата, разтягане или спазъм на гладките мускули и разтягане на мезентериума. За скелетните мускули стимули са исхемията, дълготрайното съкращение, некрозата, кръвоизливът, инжектирането на гразнещи разтвори и увреждането на съединително-тъканните обвивки. Ставите са чувствителни към убождане, порязване, обгаряне, възпаление на синовиалната мембрана и хипертонични разтвори. Разтягането и разкъсването на лигаментите около ставите и увредата на периостеума също предизвиква болка. Артериите генерират болка при убождане, възпаление и разтягане (тромбоза, емболия). Нервните коренчета и ганглии генерират болка при притискане.

При *увреждането на тъканите* се отделят различни молекули, които активират каскади водещи до активиране на протеолитични ензими, които действат локално върху протеините на тъканите и водят до отделяне на възбуждащи периферните ноцицептори субстанции. Тези алгогенни вазо-невроактивни субстанции включват хистамин, брадикинин, простагландини (PGE₂), серотонин и подобни полипептиди, както и калиеви йони. Различни липиди и азотен оксид осъществяват сигнализацията между клетките, а различни вътреклетъчни медиатори участват във вътреклетъчната сигнализация (15). Тези субстанции осъществяват действието си чрез активиране на различни мембранни протеини (рецептори). Молекулярната база на механосетивността е по-малко известна (15). Известни са специфични *йонни канали чувствителни към киселини* (ASIC), които са част

от групата канали, свързани с механосетивността (15). В механорецепцията участват и канали от групата с преходен рецепторен потенциал (TRP). Някои болезнени механични стимули увреждат съседни на ноцицепторите клетки, като кератиноцити, които освобождават аденозин трифосфат и активират P2X рецепторите (15). Терморекцепцията се осъществява чрез TRP трансмембранните канали, които включват TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPN, TRPML и TRPP каналите. Те са селективни камбионни канали, които се активират от множество различни стимули, от фотони до феромони. TRPV1 каналите се активират от болезнена топлина, ниско рН, липидни медиатори и капсаицин. TRPA1 се активира от температура под 17° C, TRPV4 - от температура между 27 и 35° C, а TRPV1 - от температура над 43° C и капсаицин, TRPM8 - от температура под 26° C и ментол. TRPA1 и TRPV4 се активират и от механични стимули.

Натриевите волтажни канали имат отношение към болката при възпаление и невропатната болка (15). В ноцицепторните сетивни неврони на периферната нервна система има два вида канали: Na_v1.8 и Na_v1.9. Те са свързани с невропатната и болката при възпаление. Na_v1.7 каналите се установяват в ноцицептивните и симпатиковите неврони и са свързани с болката при възпаление. Na_v1.3 каналите в спиналните ганглии повишават своята активност и съответно нараства активността на невроните в спиналните ганглии при невропатна болка.

Калиевите канали са голяма група от структурно различни канали и играят важна роля в регулацията на невронната възбудимост (15). Разделят се на четири класа: волтажно активирани (K_v), активирани от калции (K_{ca}), вътрешно токоизправителни (K_{ir}) и двупорни (K2P). Опиоидните агонисти и азотният оксид осъществя-

ват своето действие чрез калиевите канали, като намаляват невронната възбудимост. Двупорният калиев канал TREK-1 се активира от болкови топлинни и механични стимули.

Калиевите канали имат отношение към възникването на невропатната болка (15). Gabapentin осъществява действието си чрез калиевите канали.

Не-невронните клетки също освобождават медиатори в отговор на увредата на тъканите, които повлияват прага на болката. Макрофагите и микроглията експресират P2X рецептори, които са важни за възникване на невропатната болка (15).

Под въздействието на цитокините се повишават нивата на ензима циклооксигеназа 2 (COX-2), който участва в синтеза на простаноиди медиращи болка, възпаление и температура. От сетивните нервни влакна се отделят и други алгогенни субстанции, наречени кинини, които навлизат в кръвообращението и повишават съдовия пермеабилитет. Директната стимулация на ноцицепторите води до освобождаване на полипептидни медиатори, които повишават болковата перцепция. Най-добре проучените полипептиди са субстанция P и калцитонин-генно свързан пептид (6). Те предизвикват вазодилатация (предимно калцитонин-генно свързания пептид) и плазмена екстравазация (предимно субстанция P) около окончанията на периферния нерв. Субстанция P се отделя от C влакната, инервиращи кожата. Тя предизвиква еритема чрез дилатация на кожните кръвоносни съдове и едема чрез освобождаване на хистамин. Освен това играе ролята на хемоатрактант за левкоцитите. Освобождаването на алгогенни субстанции от ноцицептивните терминали в кожата, които предизвикват локална вазодилатация, плазмена екстравазация и зачервяване се нарича неврогенно възпаление и е в основата

на аксон-рефлекса. Чрез него възпалителната реакция обхваща няколко сантиметра от кожата около мястото на стимулация. Физиологичната роля на тази реакция е протективна и има за цел почистване на тъканите от метаболитите, които предизвикват увреждане (6).

Функцията на болкови рецептори (ноцицептори) се изпълнява от множество свободни "голи" нервни окончания. Те предават сетивната информация, която в централната нервна система се възприема като болка. Тези свободни нервни окончания са крайните, силно разклонени окончания на аферентните ноцицептивни влакна, разположени в кожата и другите органи. Те са покрити с Шванови обвивки, но не са миелинизирани или са много слабо миелинизирани. Швановите обвивки са перфорирани, като по този начин се образуват мембранни области, които не са покрити от Шванови обвивки. В тези области става предаването на стимулите (6).

Ноцицепторите се класифицират в различни групи, на базата на прага на отговор към стимулите и кодирането на надпраговите болкови стимули (6). Различават се три големи категории на свободни нервни окончания, които имат относителна субспециализация: механорецептори, терморецептори и полимодални ноцицептори. *Механорецепторите* (AMH рецептори) предават механо и топлинна аферентация по А-делта и С влакната, а *терморецепторите* - по С влакната. В кожата ноцицепторите са два подтипа, в зависимост от това дали са свързани с немиелинизираните С или с тънките миелинизирани А-делта аферентни влакна. А-делта ноцицепторите са свързани предимно с възприемане на механични стимули и имат по-висок праг. Активирането им предизвиква остра болка.

С-полимодалните ноцицептори (CPNs), наречени още С-МН ноцицептори, инервират богато

неокосмените и окосмени участъци на кожата. Те са свързани с немиелинизираните С влакна, които реагират на механични, термални (над 44° С) и химични стимули. Всеки рецептор инервира около 1 см² от кожата и има нисък праг на чувствителност. Активирането на тези рецептори предизвиква пареща болка и невrogenно възпаление. В мястото на увредата възниква първична хипералгезия, предимно след топлинни и механични стимули. Предизвиква се от сензитизация на CPNs рецепторите. Хипералгезията след механични стимули може да обхване по-широка зона от не увредена кожа (вторична хипералгезия). Предизвиква се от пластични промени в централната нервна система. Описани са и трети тип ноцицептори (MiHi), свързани също с немиелинизираните С влакна, но активиращи се само от възпаление. Те не са чувствителни към механични и термични стимули, а някои от тях са свързани с чувството за сърбеж и хипералгезия.

Спящите ноцицептори (С-МН) са наречени така, защото те се активират от ноцицептивна механична стимулация само след увреждане на кожата (6). Те са свързани с немиелинизираните С влакна и реагират също на капсаицин, химични субстанции и топлина. Източник са на първична хипералгезия при натиск.

Висцералните аференти са две групи: нископрагови механорецептори (LTM) и високопрагови механорецептори (HTM). Те са локализирани в пикочния мехур и тънките черва. Те не са гостатъчно чувствителни за да дават възможност за дискриминация на тактилните стимули (6). В пикочния мехур нископраговите рецептори контролират микцията и предават усещането за напълване на пикочния мехур с необходимост от уриниране. При повишаване на налягането в стената на мехура се появява се включват и високопраговите рецептори и предизвикват

болка.

Всяко *нервно окончание* превръща енергията от стимула в акционен потенциал на нервната мембрана. Деполяризацията на мембраната се предизвиква чрез различни молекули. Те се отделят при болкова стимулация и водят до отваряне на катионните канали в мембраните на нервните окончания, с последващо активиране на волтажно-зависимите натриеви канали и деполяризация на мембраната. Волтажно-зависимите Na канали са подложени на различни модуляции, които променят трансформационният процес на сензорните потенциали в последователност от спайкове в проводимата част на мембраната. Този процес се предизвиква от активиране на множество мембранни рецептори. Ноцицепторните терминали интегрират множество активиращи и потискащи влияния (6). В първичните аференти са установени μ , δ и κ рецептори за ендогенни опиоиди и рецептори за ендоканабиноиди, което показва, че ендогенен инхибиторен процес модулира сензорната трансдукция в ноцицепторите. Кератиноцитите освобождават ацетилхолин, който потиска ноцицепторите чрез свързване с мускариновите рецептори. Потискането се осъществява чрез рецептори свързани с G-протеин, които контролират различни каскади от вторични пратеници. G-протеинът свързан с опиоидните и канабиноидни рецептори се състои от две подединици. Подединицата β активира K^+ канали, а подединицата γ потиска аденилилциклазата и пътят водещ до активация на протеинкиназа А.

Ноцицепторите се разклоняват периферно, което води до сложни взаимоотношения между тях. Акционният потенциал от едно разклонение може да преустанови потенциалите от други разклонения (6).

Ноцицепторите не са пасивни сензори, а

могат да контролират заобикалящата ги среда чрез освобождаване на вазоактивните пептиди субстанция Р и калцитонин-генно свързан пептид (6). Те се синтезират в ноцицептивните неврони и се транспортират чрез аксоплазматичния транспорт към периферните и централни нервни терминали.

При възникване на надпрагова деполяризация се генерира акционен потенциал в сетивните аферентни влакна. Болковите импулси, възникнали в рецепторите, се предават към префронталната мозъчна кора чрез три ноцицептивни неврона.

Болката се *класифицира според продължителността си* на остра и хронична. *Острата болка* продължава до 1 месец от началото си, което е свързано с ясна тъканна увреда. Дължи се на повишена активност на нервната система, вследствие на отделяне на химични фактори в мястото на тъканната увреда, които активират ноцицепторите (9). Има протективен ефект за човека и преминава при оздравяване на лезията, която я предизвиква. Локалната околна среда около ноцицепторите се нормализира и тяхната повишена активност се преустановява (9). *Хроничната болка* продължава повече от 3 месеца. Тя се предизвиква от увреждане на тъканите, но продължава и след оздравяването на лезията, която я причинява. Поради тази причина хроничната болка не се дължи на активиране на ноцицепторите. Причината предизвикваща острата болка не е пряка причина за хроничната болка (9). Няма протективен ефект и понижава качеството на живот на пациентите. Причините за хронифициране на болката са същите както и причините за възникване на невропатната болка, защото хроничната болка обикновено е невропатна. Установяват се анатомични и физиологични промени в гръбначния и главния мозък, които показват, че

причината за хроничната болка е в централната нервна система (9). Острата болка е симптом, хроничната болка е заболяване (9).

Болката се *класифицира според патофизиологичните механизми*, които я предизвикват като ноцицептивна или невропатна. *Ноцицептивната болка* е в резултат на физиологична активност на нормалните болкови рецептори, вследствие на тяхното активиране, без първична дисфункция на нервната система. Тя може да се дължи на засягане на всеки орган или система, освен нервната и нейната диагностика и лечение е свързана с множество различни медицински специалности.

Невропатната (централна или периферна) болка се наблюдава при 1,5 до 8% от популацията. Възниква в резултат на увреда или дисфункция на централната или периферната нервна система. Уврежданията могат да бъдат различни: травматични, възпалителни, метаболитни, исхемични, дегенеративни или неопластични. Типични примери са невралгиите, болезнените невропатии (диабетна, постхерпетична и др.), радикулопатии, болка след увреждане на гръбначния мозък, след инсулт или при множествена склероза.

Болката не се дължи на активиране на рецепторите на ноцицептивната система, а на ектопично генериране на импулси в невроните на периферната и централна нервна система (12). Механизмите на възникване на невропатната болка са свързани на първо място с генерационната хиперсензитивност на невроните след увредата на нерва. Парещата болка по кожата се дължи на залпове от периферните С-ноцицепторни влакна. Те се предизвикват от периферна сензитизация (повишена възбудимост на болковите рецептори), която води до повишена аферентация. Болката не притежава свойството на негативна адаптация, тоест тя

може да продължи докато трае стимула, който я предизвиква, без да намалява по сила. Напротив, продължителната стимулация на болковите рецептори води до повишаване на тяхната чувствителност. Този механизъм е отговорен и за възникване на хипералгезията. Болката е остра при възбуда на малките миелинизирани А-делта ноцицептивни кожни аферентни влакна. Стрелкащата болка, която ирадира към крайника или към лицето се предизвиква от генериране на ектопични импулси в ноцицептивните пътища.

В областта на увредата на нерва разрастват немиелинизирани А-делта и С влакна. Тези аксони без обвивка са чувствителни към ефатична активация (кръстосано активиране на съседни нерви) и могат да генерират спонтанно ектопични залпове по цялата повърхност на увредените аксони. Освен това в тази област разрастват адренергични симпатикови аксони и рецептори, което също повишава ефатичната активация. Нормално болковите импулси възникват в ноцицепторите, а аксонът само ги пренася към централната нервна система. Първоначалната причина за възникване на невропатната болка е генерирането на импулси ектопично - в аксона. Ектопичното генериране на спонтанни импулси в аксона (в областта до спиналните ганглии) се дължи на хипервъзбудимост на аксоналната мембрана, поради нарушена функция на волтажно-зависимите натриеви йонни канали. Регенериращите след увредата аксони акумулират повече натриеви канали в мястото на увредата, което води до възникване на ектопични и спонтанни импулси по сетивните влакна. Възникването на ектопични импулси в А-делта влакната предизвиква парестезии и дизестезии, а на ектопични импулси в С влакната - пароксизмална стрелкаща болка.

Освен тези периферни механизми на невро-

патната болка в нейното генериране участват и централни механизми. Един от тях е централната сензитизация - повишена възбудимост на задно-роговите WDR неврони (отговарящи на болкова и тактилна стимулация), която води до хипералгезия. Тя е свързана с повишено освобождаване на глутамат, аспартат, субстанция Р и калцитонин генно-свързан пептид към задно-роговите неврони, поради активация на волтажно-зависимите калциеви канали. Непрекъснатото бомбардиране на сетивните заднорогови неврони и таламуса с болкови импулси води до тяхната хиперактивност, която се поддържа от възбудните аминокиселини. Предиизвиква хипералгезия, алодиния и хиперпатия. Централната невропатна болка може да се предиизвика от деаферентация на втория неврон на болката в задния рог.

Друг централен механизъм в патофизиологията на невропатната болка е загубата на десцендиращ инхибиторен контрол от потискащите ГАМК интерневрони, контролиращи активността на заднороговите неврони. Този механизъм води до възникване на продължителна пареща болка. При пациенти с увреда на напречника на гръбначния мозък може да се появи непоносима болка под нивото на увредата. Участието на опиоидните рецептори в патофизиологията на болката е дискусивно.

Невропатната болка се диагностицира и лекува от невролог. Болковите нарушения се подразделят на негативни (хипоалгезия), свързани с дефицит на сетивните функции и позитивни (парестезии, хипералгезия), свързани с абнормно повишена активност на сетивната система. Придружава се от други възбудни и отпадни неврологични симптоми. Невропатната болка типично е хронична или ремитентна (диабетна полиневропатия, коренчева болка) и рядко може да бъде остра (при herpes zoster).

Позитивните (възбудни) симптоми биват спонтанни или предиизвикани от стимули. Спонтанните симптоми включват болка, парестезии и дизестезии. Спонтанната болка се определя според своето качество (пареща, стрелкаща, като електрически ток и др.), интензивност и разпространение. Обикновено различните видове болка се проявяват едновременно. Спонтанните възбудни симптоми включват и *парестезии* (абнормни спонтанни усещания като неболезнено мравучкане или "боцкане с иглички", които не са неприятни) и *дизестезии* (абнормни спонтанни усещания като болезнено мравучкане, които са неприятни за пациента). *Каузалгията* е пареща болка в областта на един или повече периферни нерви.

Предиизвиканата от тестови стимули болка се подразделя на няколко типа. Хипералгезията представлява повишена болкова чувствителност, с намален праг за болка, предиизвикана от стимули, които нормално предиизвикват болка, но ако са с по-висок интензитет.

Най-често се предиизвиква след увреда, възпаление, кожно изгаряне и някои заболявания (7). При възпаление и оток на фаринкса преглъщането става болезнено. При инфекции на пикочните пътища уринирането става болезнено. При възпаление на ставите (артрит) движенията стават болезнени. След слънчево изгаряне лекото докосване или затопляне на кожата става болезнено (7). След увреждане на кожата в областта на увредата се установява първична хипералгезия. В околната голяма област на кожата, която не е увредена се установява вторична хипералгезия.

Според тестовия стимул, който се възприема като най-болезнен, тя се подразделя на механична, топлинна, студова и химична хипералгезия (12). Хипералгезията се предиизвиква най-често от механични и термални (студено или

топло) стимули. Механичната хипералгезия се подразделя на динамичен (при почукване върху кожата) и статичен (при натиск) подтип, според продължителността на стимула.

Хипералгезията възникваща в мястото на увреда на тъканите се нарича първична, а тази около мястото на увреда - вторична. Докато първичната е свързана с повишена чувствителност към механични и топлинни стимули, вторичната е свързана само с повишена чувствителност към механични стимули (12). Първичната хипералгезия се дължи на сензитизация на ноцицепторите вследствие на тяхната увреда, а вторичната - на сензитизация на централната нервна система, вследствие на постъпващата активност от ноцицепторите (7). Първичната хипералгезия към топлинни стимули се дължи на сензитизация на терминалите на първичните ноцицептивни аференти. Те експресират чувствителни към топлина йонни канали TRPV1, които се сензитизират от инфламаторните медиатори с последващ спад на прага за топлина (12). По този начин нормалната телесна температура става надпрагов стимул. Първичната хипералгезия към механични стимули се дължи на сензитизация на механорецепторите, но и на активиране на спящите ноцицептори и на механизма на пространствената сумация, чрез който се активират повече аферентни влакна (7).

Неврофизиологичният корелат на хипералгезията е сензитизацията на ноцицепторите (7). Ноцицепторната сензитизация се характеризира с намален праг за активация на рецепторите, усилен отговор към надпорови стимули и възникване на спонтанна активност (7). Възниква чрез механизмите на периферна и централна сензитизация на нервната система. Сензитизацията се характеризира с намален праг, усилен отговори към надпорови стимули,

разширени рецептивни полета и поява на спонтанна активност, която не е свързана с прилагане на стимул (9).

Хипералгезията се предизвиква от повтаряща се активация на първичните аферентни окончания от механични, термични или химични стимули (14). Сензитизацията на ноцицепторите се предизвиква от освобождаване на различни химични субстанции вследствие на увреждането или на заболяването, което предизвиква хипералгезията (7). Някои от тях директно въздействат върху ноцицепторите, а други предизвикват освобождаване на алгогенни субстанции, които въздействат върху ноцицепторите. Основно значение имат повишената активност на NMDA рецепторите, активирането на вътреклетъчни сигнални каскади, глиалната активация, намалената ГАМК-ергична и глицинергична активност на заднороговите интерневрони (3).

Вторичната хипералгезия към механични стимули се дължи на централна, а не на периферна сензитизация. Тя е свързана с усилен синаптични отговори на вторите ноцицептивни неврони в гръбначния мозък към нормалната аферентация постъпваща към тях. Синаптичната трансмисия между първият и вторият аферентен неврон се осъществява чрез AMPA/каинатни рецептори (14). Молекулярните механизми на централната сензитизация наподобяват тези на дългосрочното потенциране на синаптичната ефективност (12). Активацията на заднороговите неврони се иницира и поддържа от различни невромедиатори и невромодулатори (14). Увеличават се нивата на глутамата, калцитонин-генно свързания пептид, субстанция P, динорфин, неврокинин А и невропептид Y (14). Тези медиатори водят до поредица от събития завършващи с хипералгезия (14).

Хиперпатията е термин с който се означава хипоалгезия с повишена реакция към болкови стимули. Болката продължава дълго след прекратяване на стимула и се предизвиква както от стимули, които нормално предизвикват болка, така и от такива, които не предизвикват болка. В тези случаи понякога е налице *алодиния* - усещане за болка от стимули, които нормално не я предизвикват (докосване). Терминът е въведен през 1979 година. Алодиничната болка е дифузна, продължава и след прекратяване на стимула и зависи от емоционалното състояние. Тази болка се предизвиква не от активация на ноцицептивните, а от активация на ниско-праговите механорецептори и се предава чрез А аферентните влакна. На практика е много трудно да се прецени дали прилаганите стимули активират ноцицептивните или не-ноцицептивните рецептори, освен ако се прилагат стимули активиращи механорецепторите.

Спонтанната болка и хипералгезията предизвикани от сензитизация на С - ноцицепторните влакна се засилват от топлина и потискат от студ. От друга страна студът засилва спонтанната болка при пациенти със селективна загуба на малките миелинизирани влакна.

Лечението на невропатната болка се различава от лечението на ноцицептивната. Ноцицептивната болка се повлиява от нестероидни противовъзпалителни средства, които блокират циклооксигеназата и по този начин възпрепятстват превръщането на арахидоновата киселина в простагландини, които медицират възпалението и болката.

Невропатната болка се повлиява от няколко основни групи медикаменти: *антидепресанти*, *мембрано-стабилизиращи медикаменти* - lidocain и *антиконвулсанти*, *NMDA антагонисти* (ketamine, dextromethorphan), *алфа2 адренергични агонисти* (clonidine, tizanidine) и *ГАМК-В агонисти* - baclofen

(5). Данните за повлияване на невропатната болка от *опиоидни медикаменти* са противоречиви (4). Смята се, че опиоидите също могат да се прилагат за лечение на невропатната болка при внимателен подбор на пациентите и оптимална дозировка (13). Лечението на невропатната болка трябва да продължи поне 6 месеца (1).

Антиконвулсантите повлияват разкъсващата болка произхождаща от генерирането на ектопични импулси в централната и периферна нервна система. Ефектът се осъществява чрез мембранно-стабилизиращите ефекти на медикаментите. Те блокират натриевите волтажно-зависими йонни канали, стабилизират мембранната деполяризация, потискат абнормната невронна хипервъзбудимост и потискат ектопичното генериране на импулси в аксона. Използват се *модулатори на натриевите канали* (carbamazepine, oxcarbazepine) и *блокери на волтажно зависимите калциеви канали* (gabapentin, pregabalin).

Най-често използвани в миналото бяха phenytoin (от 1942 год.) в доза 300-400 mg дневно или carbamazepine (от 1962 год.) в дневна доза 600-1200 mg. Carbamazepine блокира волтажно зависимите натриеви канали и потиска високочестотните повтарящи се невронни залпове. Медикаментът има множество странични ефекти, като сегация, замаяност, гагене, повръщане, атаксия, нарушения на походката, хематологични и чернодробни нарушения. Oxcarbazepine има по-малко странични ефекти и сходна ефективност. Използват се също валпроати 800-1200 mg дневно, topiramate 100 mg дневно и lamotrigine, който са по-слабо ефективни. Валпроатите повишават освобождаването и намаляват деградирването на ГАМК, а освен това имат известен ефект върху натриевите канали и възбудната глутаминер-

гична медиация (11). Topiramate блокира натриевите и калциевите канали, потенцира ГАМК-медираната инхибиция и блокира глутаматните рецептори (11). Lamotrigine е специфичен блокер на натриевите канали.

Съвременното лечение се провежда с gabapentine 900 - 1200 mg дневно, който намалява честотата, силата и продължителността на пристъпите и предизвиква ремисия. Gabapentine модулира волтажно зависимите калциеви канали в задно-роговите гръбначно-мозъчни неврони, потиска освобождаването на възбудния невромедиатор глутамат, свързан с повишена възбудимост на заднороговите неврони и централната сензитизация. Най-новият аналог на gabapentine е pregabalin, който в дневна доза 300-600 mg също модулира волтажно зависимите калциеви канали и има по-бърз ефект. Страничните ефекти включват замаяност, сънливост, сухота в устата и нагдаване на телло.

Антидепресантите са медикаменти на втори избор. Използват се трициклични (amitriptyline 12,5 - 75 mg дневно) и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина и норадреналина (SNRI), като venlafaxine (75 - 150 mg дневно) и mirtazapine (30 mg дневно). Аналгетичният ефект се дължи на пресинаптичната блокада на серотониновият и норадреналинов обратен захват и не е свързан с антидепресивната активност. Освен това трицикличните антидепресанти блокират натриевите канали, глутаматните (NMDA) и адренергични рецептори върху ноцицептивните влакна (1). Те засилват заднороговата инхибиция и намаляват периферната сензитизация. Повлияват много добре парещата болка при диабетната полиневропатия и невралгиите. Могат да повлияват кратката разкъсваща болка и кожната хипералгезия. Ефективни са при 50% от болните, но имат

множество странични ефекти (постурална хипотония, седирание, сухота в устата), защото блокират постсинаптично Н1 хистаминергичните и мускариновите холинергични рецептори. Трябва да се прилагат с изключително внимание при възрастни хора, защото водят до нарастване на кардиоваскуларния риск. Amitriptyline, clomipramine и imipramine са балансирани серотонин норадреналин реуптейк инхибитори, докато nortriptyline, desipramine и maprotiline са предимно норадреналин реуптейк инхибитори (11).

Триаминергичният регулатор Moclobemide 600 mg дневно е ефективен, няма странични ефекти и може да се прилага при възрастни хора.

Селективните блокери на обратния захват на серотонина не са ефективни.

Опиоидните медикаменти са ефективни по отношение на спонтанната невропатна болка, като потискат нейната интензивност с около 30% (4). Те активират инхибиторните спинални серотонинергични и нореpineфринергични системи и потискат първичните ноцицептивни аференти и заднороговите гръбначномозъчни неврони (1). Основните странични ефекти са гагене и запек. Морфинът е мю-рецепторен агонист (11). Останалите опиоиди не са само мю-рецепторни агонисти. Tramadol има директно опиоидно (мю-рецепторен агонист) и индиректно моноаминергично действие, като потиска пресинаптично обратния захват на норадреналина и активира освобождаването на серотонин (11). Предпочитат се медикаменти с бавно освобождаване, при които рискът от злоупотреба и пристрастяване е малък (2,8) Oxicodone таблетки с бавно освобождаване в средна дневна доза 40 mg има сходна ефективност с антидепресантите и антиконвулсантите (2,13). Медикаментът е комбиниран мю- и капа-рецепторен агонист.

Структурните аналози на ГАМК (baclofen 60

mg дневно) има добър ефект.

Мембрано-стабилизиращи медикаменти (lidocaine) имат добър ефект, но множество странични ефекти. Може да се използва и локално (11). Осъществява ефекта си чрез блокиране на волтажно зависимите натриеви канали (1).

Локалните стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства (ketoprofen, indomethacin, diclofenac), които преминават през кожата също се прилагат за лечение на невропатната болка. Все още тяхната ефективност не е потвърдена чрез клинични проучвания. Могат да се опитат унгвенти с capsaicine или aspirin и анестетик (chloroform).

Инжектиране на алкохол или фенол в ствола на тригеминалния нерв в областта на foramen ovale и rotundum може да се приложи при липса на ефект от медикаментозното лечение. Тази манипулация не се препоръчва поради краткотрайната ефективност. При каузалгията се прилагат блокади с procaine в съответните симпатикови ганглии или регионална симпатектомия.

Немедикаментозните методи включват физиотерапевтични и неврохирургични методи.

Физиотерапевтичните методи включват прилагането на транскутанна електро-невростимулация (TENS). Въпреки нейното широко приложение в клиничната практика няма клинични проучвания доказващи безспорно клиничната ефективност.

Неврохирургичните методи се подразделят на аблационни и невромодулаторни.

Аблационните методи намират по-малко приложение през последните години. Те са по-ефективни при ноцицептивна, отколкото при невропатна болка. Все още се използват кордотомия и аблация на зоната на навлизане на задните коренчета в гръбначния мозък. Могат да се сецират коренчетата на тригеминалния

нерв между ганглия и мозъчния ствол или глософарингеалния нерв и горните коренчета на n. vagus. Резекцията на окципиталните нерви или на задните C₂ коренчета рядко е ефективна и довежда до anesthesia dolorosa. Хирургичните интервенции като тригеминална ризотомия или нуклеотомия не се препоръчват.

Напоследък се използват стереотаксично контролирана термокоагулация на коренчетата на тригеминалния нерв чрез радио честотен генератор или декомпресия от кръвоносните съдове, при които не се получават сетивни нарушения.

Невромодулаторните методи включват електростимулация на централната нервна система и интратекална апликация на опиоиди.

Електростимулацията може да се приложи в различни участъци на нервната система.

Електростимулацията на гръбначния мозък се прилага от 1967 година и в момента е най-често прилагания метод. Извършва се чрез епидурално разположени електроди инсилатерално на болката и редуцира с 50% невропатната болка. Ефектът се осъществява чрез активиране на А аферентните влакна в задните гръбначномозъчни колони, потискане на свръхвъзбудимостта на заднороговите неврони с широк динамичен диапазон, засилване на сегментната гръбначномозъчна инхибиция, повишено освобождаване на потискащия медиатор ГАМК и намаляване на освобождаването на възбудните невромедиатори глутамат и аспартат от задния рог.

Електростимулацията на моторната кора чрез епидурални електроди е нов и надежден метод. Осъществява ефекта си чрез активиране на десцендиращите контролни механизми на болката и повлияване на лимбичната, афективна активност. Повишава се и секрецията на ендогенни опиоиди (10).

Дълбоката мозъчна стимулация се прилага отдавна за повлияване на двигателни нарушения и намира по-малко приложение за лечение на болката. Напоследък се използва хипоталамична стимулация за лечение на кластерното главоболие. Електростимулацията на периферната нервна система е също ефективен метод, който се използва и за повлияване на главоболието. Използва се високо-честотна ниско-интензивна стимулация, която потиска спиналната трансмисия посредством активиране на гебелите, миелинизирани аферентни влакна. Стимулацията на окципиталния нерв е ефективна за повлияване на мигрената, цервикогенното главоболие и окципиталната невралгия.

В исторически аспект лечението на невропатната болка е било етиологично ориентирано (11). Установено е, че невропатната болка след увреда на периферен нерв се повлиява от amitriptyline и venlafaxine, както и от локално прилагане на lidocaine (11). Тригеминалната невралгия се повлиява от carbamazepine, oxcarbazepine и lamotrigine (11). Амипичната лицева болка се повлиява от amitriptyline. При болезнените полиневропатии са показали ефективност amitriptyline, venlafaxine, gabapentin, pregabalin, lamotrigine, oxycodone и tramadol (11). Нито един от тези медикаменти обаче не е ефективен при HIV полиневропатията (11). Комплексният регионален болков синдром тип I и II се повлиява предимно от физиотерапия и lidocaine (11). При херпетичната невралгия прилагането на acyclovir (4 g дневно) или vidarabine през острия стадий скъсява продължителността на обрива и болката, но не предотвратява нейното хронифициране. При възрастни пациенти обаче прилагането на антивирусни медикаменти в острия стадий подобрява прогнозата (1). Ефективни са

трицикличните антидепресанти, gabapentin, pregabalin, oxycodone, morphine и tramadol (11). Каузалгията и фантомната болка се повлияват от gabapentin и morphine. Централната невропатна болка след увреда на гръбначния мозък се повлиява от gabapentin, след инсултната - от amitriptyline и lamotrigine (11). Изборът на лечението според характера на болката (краткотрайна или непрекъсната) не е правилен (11).

Съвременното лечение на невропатната болка е симптомно ориентирано (11). Медикаментите повлияват различни патофизиологични механизми на болката и не може да се очаква един и същ медикамент да бъде ефективен при всички пациенти. Алодинията се повлиява от lidocaine, lamotrigine, gabapentin и amitriptyline, стрелкащата болка от carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, валпроати, gabapentin, изгарящата болка от amitriptyline и gabapentin, а парестезиите и гизестезиите от phenytoin. При повечето пациенти не е възможно да се определят механизмите на възникване на невропатната болка (11). При всеки пациент могат да участват различни механизми и различни механизми могат да предизвикват едни и същи симптоми.

Лечението може да се подраздели на лечение на периферната и централна невропатна болка (11). Периферната невропатна болка се повлиява най-добре от трициклични антидепресанти и gabapentin (11). Tramadol и oxycodone са медикаменти на втори избор. Централната невропатна болка се повлиява добре от lamotrigine и gabapentin (11).

При пациенти, които не се повлияват от монотерапия може да се опита лекарствена комбинация, която повлиява различни механизми на болката (11). Възможно е да се опита комбинация на антидепресанти с антиепилептични медикаменти или комбинация на различни

антиепилептични медикаменти (11). Не бива да се комбинират антидепресанти с моноаминергичен ефект с tramadol, поради нарастване на риска от серотонинергичен синдром. Титрирането на медикаментите трябва да се извършва бавно за да се избегнат страничните ефекти. Необходимо е да се достигне до максималната доза на медикамента преди да се прецени, че той не е ефективен (11).

В заключение, невропатната болка изисква специфично лечение, като gabapentin е медикамент на първи избор, защото повлиява почти всички симптоми и има най-добър профил на безопасност.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, д. м. н.
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309

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

ЛИТЕРАТУРА:

1. Argoff, C.E., Katz, N., Backohja, M. Treatment of postherpetic neuralgia: A review of therapeutic options. *Journal of pain and symptom management*, 2004, 28, 4, 396-411.
2. Devulder, J., Richarz, U., Nataraja, H. Impact of long-term use of opioids on quality of life in patients with chronic, non-malignant pain. *Current medical research and opinion*, 2005, 21, 10, 1555-1568.
3. Dostrovsky, J. O. Brainstem and thalamic relays. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 127-139.
4. Eisenberg, E., McNicol, E.D., Carr, D.B. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA*, 2005, 293, 24, 3043-3052.
5. Gallagher, R. M. Management of neuropathic pain. *Clin. J. Pain*, 2006, 22, 1, Suppl. S2-S8.
6. Handwerker, H.O. Nociceptors: neurogenic inflammation. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 23-33.
7. Johanek, L., Shim, B., Meyer, R.A. Primary hyperalgesia and nociceptor sensitization. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 35-47.
8. Levy, M.H. Advancement of opioid analgesia with controlled-release oxycodone. *European Journal of Pain*, 2001, 5, Suppl. A, 113-116.
9. Loeser, J.D. Pain as a disease. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 11-20.
10. Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*, 2007, 69, 827-834.
11. Sindrup, S. H., Finnerup, N. B., Otto, M., Jensen, T. S. Principles of pharmacological treatment. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 843-853.
12. Treede, R.D. Pain and hyperalgesia: definitions and theories. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 3-10.
13. Watson, C.P.N., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A., Eisenhoffer, J. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 2003, 105, 71-78.
14. Westlund K. N. The dorsal horn and hyperalgesia. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 103-125.
15. Wood, J. N. Molecular mechanisms of nociception and pain. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 49-59.

ГЛАВОБОЛИЕ И СЪН

РЕЗЮМЕ

ГЛАВОБОЛИЕ И СЪН

г-р М. Марков, г-р Н. Михнев, доц. П. Колев

СБАЛНП "Св. Наум"

Отдавна е известно, че главоболието и съня са взаимно свързани. Негостатъчно изяснени са точните механизми на факторите, които предизвикват тази връзка. Много наблюдения показват реципрочна връзка между главоболието и съня; но все още тези хипотези са потвърдени само частично. Ето защо, за потвърждаване на тази връзка, са необходими допълнителни, клинични проучвания и лабораторни изследвания. Въпреки това се знае, че главоболието и съня са свързани по няколко начина: първичните видове главоболие, като мигрената, кластърното главоболие и хипнагогното главоболие, могат да се предизвикат от съня, докато хроничното, сутрешно главоболие може да се предизвика от нарушения на съня, като обструктивна апнея или инсомния. Главоболието и нарушенията на съня могат да бъдат и симптоми на други неврологични заболявания. Мигрената, кластърното главоболие и хипнагогното главоболие имат връзка и със етапите на съня, което предполага, че те могат да са хронобиологични заболявания. Пациенти страдащи от хронично сутрешно или нощно главоболие, трябва да се изследват за възможни нарушения на съня.

SUMMARY

HEADACHE AND SLEEP

M. Markov, N. Mihnev, P. Kolev

University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"

Headache and sleep have long been recognised as being interdependent due to specific causative factors. The understanding of the role played by these factors remains elusive. Many observations have suggested a reciprocal relationship between headache and sleep; however these hypotheses have been only partially confirmed. Being so, additional and well designed clinical studies are required to confirm these relationship. Nonetheless, sleep and headache are known to be related in several ways: primary headache such as migraine, cluster headache (CH) and hypnic headache (HH) can be triggered by sleep, while morning chronic headache can be caused by sleep disorders such as sleep apnea and insomnia. Furthermore, headache and sleep disorders can also be symptoms of other underlying pathologies. Migraine, CH and HH seems to be related to sleep stages suggesting that they may in fact be a chronobiological disorder. Patients suffering from chronic morning or nocturnal headache should be considered for the presence of possible sleep disturbances.

Главоболието и нарушенията на съня са чести в общата популация и не рядко се срещат при един и същ пациент. Стресът е един от основните фактори, причиняващи нарушение в съня и главоболие. Освен това е доказано, че и двете заболявания са свързани с депресията и тревожно разстройство. Ето защо може да се предположи, че главоболието и нарушенията на съня са свързани, само защото са чести симптоми на други подлежащи заболявания.

Въпреки това, наблюденията от клиничната практика показват по-тясна връзка между главоболието и нарушенията на съня. Често се наблюдава провокация на пристъпи на мигрена от твърде малко или твърде продължителен сън. Понякога пристъпите на мигрена се облекчават по време на сън. Също така има пациенти с първично главоболие, при които пристъпите на главоболие са предимно по време на сън. Освен това лошо качество на съня, често се наблюдава при пациенти с хронично главоболие (45). Честотата и продължителността на пристъпите на мигрена се намаляват при добра сънна хигиена (9).

Всички тези факти подкрепят хипотезата за реципрочна връзка между главоболието и съня.

Мигрената, тензионен тип главоболие, кластърното главоболие и по-рядко срещаното хипнагогно главоболие, което наскоро намери място в международната класификация на главоболията (23), са първичните главоболия, най-често свързани със съня. Инсомнията и сънната апнея (4) са най-често срещаните нарушения на съня, свързани с главоболието.

ВРЪЗКА МЕЖДУ ГЛАВОБОЛИЕТО И СЪНЯ

Връзката между първичните видове главоболие и съня е описана отдавна в научната литература.

турата. Rasmussen (55) докладва за по-често наличие на нарушения на съня при пациенти с главоболие, в сравнение с общата популация, а в едно друго изследване е докладвано, че инсомнията е чест симптом при пациенти с хронично ежедневно главоболие (35). Pavia и сътр. (43), намират наличие на специфични нарушения на съня при 55% от пациентите с начало на пристъпите от главоболие по време на нощния сън. Освен това, лечението на подлежащото нарушение на съня при тези пациенти води до подобрене на главоболието. Boardman и сътр. (7) намират, че в общата популация, нарушения на съня са свързани с всички видове главоболие и засилването на тези нарушения е свързано с по-голяма тежест на главоболието.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Сънят и главоболието са свързани по различни механизми. В последните години са направени няколко класификации, в опит по-добре да се определят сложните връзки между главоболието и съня. Sahota и Dexter (57) предполагат, че главоболието може да гонее до различна степен на нарушение на съня и определят следните връзки между главоболието и съня:

- свързано със съня главоболие (по време или след съня).
- свързани с фазата на съня типове главоболие (мигрена и кластърно главоболие)
- главоболие свързано с продължителността на съня и облекчаващо се от сън (мигрена)
- нарушения на съня и главоболие (сънна апнея, парасомнии)
- влияние на видовете главоболие върху съня
- сънища и главоболие.

Pavia и Hering (44) допълват тази класификация, като добавят следните възможни клинични връзки между главоболието и съня: (а) нарушения

на съня причиняващи главоболие (например - сутрешно главоболие, като симптом на сънна-та апнея); (б) главоболие предизвикващо нарушение в съня (например нарушаване на съня вследствие на кластърно главоболие); (в) припокриване на главоболие и нарушения на съня при един пациент, понякога с обща причина (например - хронично тензионно главоболие и инсомния предизвикани от депресия). В последната класификация на главоболието (23) има включени само два вида главоболие свързани със съня: хипнагогно главоболие и главоболие при сънна апнея.

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ

Различните видове първично главоболие, като мигрената, кластърното и тензионният тип главоболие, се повлияват от етапите на съня, което предполага, че хипоталамусът и особено супрахиазмалното ядро (60) има роля в патогенетичната връзка между главоболието и съня. Резултати от невроендокринни изследвания, показват промяна в нивото на мелатонин при мигрена (8) и кластърно главоболие (32). Peres и сътр. (47) намират намалени нива на мелатонин при пациенти с хронична мигрена, което потвърждава ролята на хипоталамуса при тези пациенти. Освен това мелатонинът е ефективен при превенцията при мигрена и кластърно главоболие (31). Накрая данни от изследвания с функционална МРТ също показват активация на хипоталамуса при епизоди на кластърно главоболие (37).

Норадренергичният locus ceruleus и серотонинергичното nucleus raphe са структури с важна роля както в контрола на цикъла сън-бодърстване, така и за модулацията на болката. Серотонинът е свързан с регулацията на съня, но също има научни доказателства, че той участва в патогенезата на мигрената (58).

Въпреки тези данни, все още няма точно определен патогенетичен модел, който да обясни връзката между съня и главоболието.

СЪН И РАЗЛИЧНИ ТИПОВЕ ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ

МИГРЕНА

Мигрената е едно от най-често срещаните неврологични заболявания сред развитите страни. Тя се среща по-често при жените, като типичната болка при мигрена е унилатерална, пулсираща, средна до силна по интензитета, засилваща се при физически усилия, като се придружава от гагене и/или повръщане, фото- и фонофобия. Пристъпът е с продължителност 4 до 72 часа и в 15-20% от пациентите се предшества от аура: най-често визуален, обратим, фокален неврологичен симптом, който има продължителност не повече от 1 час (23).

Връзката между мигрената и съня е известна отдавна. Мигренен пристъп може да започне по време на нощен сън или кратко време след период на дневен сън. Атаките могат да се предшества от недостатъчно сън. Нарушение на съня се определя, като една от основните причини предизвикващи пристъп, на второ място след стреса (53) и понякога настъпването на пристъп може да се предвиди по времето на съня от предишната вечер (46). Сънят също има облекчаващо действие при мигрена (6), особено при деца (1). Връзката между мигрената и съня се потвърждава от Kelman и сътр. (27), които намират по-голяма честота на оплаквания свързани със съня при пациенти с мигрена: над една трета от интервюираните 1283 пациенти с мигрена, съобщават за затруднение при заспиване и при поддържане на нормален сън. Също така, голям брой болни с мигрена съобщават, че съня е ефективен като лечебно средство

при острата болка. Освен това хората, които системно спят по-малко, по-често се оплакват от пристъпи на главоболие, в сравнение с тези, които спят по-дълго, като по-често се оплакват и от сутрешно главоболие след събуждане.

В ограничен брой полисомнографски изследвания, които са проведени, за да проследят пациенти с мигрена, се наблюдава връзка между началото на мигренния пристъп през нощта и REM съня. (13). Други изследвания показват, че мигрената при събуждане, може да бъде следствие на по-продължителен REM стадии от предишната нощ, както и на удължени стадии 3 и 4 на съня. (12). Тези данни не се потвърждават от изследването проведено от Goder и сътр (19), които не намират промени в различните стадии на съня през нощите предшествващи мигренния пристъп. Gans (18) описва намаление на честотата и силата на мигренните пристъпи при селективна депривация от дълбоките стадии на съня.

При пациентите с мигрена е намерена и по-висока честота на парасомнии, в сравнение със здрави хора. Резултатите от две независими изследвания (5,52) показват, че пациентите с мигрена имат значително по-висока честота на сомнамбулизъм, енурезис и нощен страх в сравнение с контролната група.

ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ

Тензионният тип главоболие има голяма честота сред популацията, като пристъпите продължават от 30 минути до 7 дни. Болката е най-често двустранна, стягаща, слаба до средно силна по интензитета, не се засилва от физически усилия, не се придружава от гадене или повръщане. Ако главоболието продължава над 15 дни месечно за повече от 6 месеца, главоболието е хронично и тогава е възможно

наличието на леко изразено гадене.

Тензионният тип главоболие често се свързва с нарушения на съня (30) и се среща често заедно с тревожност и депресия. При тези хронични форми, особено, където се докладва за злоупотреба с лекарства е възможно да се търси връзка между главоболието, нарушенията на съня и психиатрични заболявания.

КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ

Кластърното главоболие е първично главоболие, което се характеризира с пристъпи от остра унилатерална ретро- или периорбитална болка, която продължава от 15 минути до 3 часа. Пристъпите се свързани с поне един автономен симптом и могат да възникнат до 8 пъти дневно. Кластърното главоболие се среща по-често при мъже и пушачи. При епизодичното кластърно главоболие, пристъпите възникват на групи (кластери) продължаващи от 1 седмица до 1 година, разделени от периоди без болка. (23). При хроничното кластърно главоболие (около 20% от случаите) няма ремисия на болката.

Изследвана е връзката на кластърното главоболие със REM съня. Dexter и Weitzman (13) показват, че кластърните пристъпи настъпват по-често по време на REM съня. Pfaffenrath и сътр. (49) съобщават, че повечето от началните пристъпи при кластърно главоболие рядко са свързани с REM съня, ето защо връзката на кластърното главоболие със различните фази на съня все още се дискутира. Доказателства за връзката между кластърно главоболие и REM сън се базира на малък брой проведени изследвания. Освен това е важно да се отбележи, че пристъпите от кластърно главоболие не винаги са свързани със съня. Riess и сътр (56) намира, че само при 3 от 50 пациента с кластърно главоболие, атаките са само през нощта.

ХИПНАГОГНО ГЛАВОБОЛИЕ

Хипнагогното главоболие (ХГ) е рядко срещано доброкачествено главоболие, което за първи път е описано от Raskin през 1988 г. (54) и от Newman 1999 г. (39). Оттогава в литературата са описани над 70 случая (16). То е включено и в международната класификация на главоболията (23).

При този форма на първично главоболие, пристъпите възникват по време на сън и винаги събуждат пациента. Болката обикновено е двустранна, но в една трета от случаите може да е унилатерална. Интензитетът на болката е средна до тежка степен с продължителност от 15 минути до 3 часа, с пристъпи, които възникват до 4 пъти в рамките на една нощ. Най-често първите пристъпи започват след 50-годишна възраст и възникват до над 15 пъти месечно. Автономни симптоми не се наблюдават и има не повече от един от следните симптоми: загене, фото- и фонофобия. ХГ по-често се среща при жени и медикация с литий често има добър ефект. Добро повлияване са описва и с прием на кофеин, флунаризин, мелатонин и индометацин (15).

ХГ възниква само по време на сън и представлява добър модел за изследване при опит за установяване на връзка между главоболието и стадиите на съня. През 1988 Rankin (54) изказва хипотезата, че пристъпите на ХГ са свързани с REM съня, вероятно предизвикани от промяна в биологичния хипоталамусен пейсмейкър. Dodick (14) провежда полисомнографско изследване и записва пристъп на хипнично главоболие при един пациент в началото на първия период на REM сън, свързано с изразена кислородна десатурация. Така се потвърждава, идеята, че главоболието е свързано с REM съня и че кислородната десатурация може би играе важна роля в

генезата на това главоболие при хора с определено предразположение. Тези данни се потвърждават и при изследване на групи двама пациента с ХГ (17). Patsouros и сътр (42) след запис на нощен пристъп на ХГ при един пациент, потвърждават връзката между ХГ и REM съня, но не демонстрират връзка с кислородната десатурация. Manni докладва (36), че от 6 пристъпа при 10 пациента с ХГ, записани на нощна полисомнография, само два пристъпа започват през REM съня, като дихателни промени не са установени. Следователно връзката между ХГ и промени в дишането все още се нуждае от потвърждение, тъй-като няма достатъчно данни, че пристъпите са свързани с нощна десатурация.

НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ И ГЛАВОБОЛИЕ

Инсомнията е най-често срещаното нарушение на съня сред възрастната популация, като се дефинира като "повтарящо се затруднение свързано със започване, продължителност и подържане на съня, което възниква въпреки наличие на време и нормални условия за сън, което води до появата оплаквания през деня" (4). Пациентите с инсомния се оплакват от главоболие по-често в сравнение със здрави хора. Въпреки че механизмите за това не са ясни, промени в архитектурата на съня, като честоти събуждания и фрагментиране на съня, вероятно са причина за главоболие при пациенти с инсомния. Главоболието често наподобява тензионното главоболие, но при тези пациенти не се откриват специфични клинични характеристики или поява на главоболие при събуждане (25). Инсомнията често е в коморбидност със различни соматични и психиатрични заболявания. (34). Пациенти с инсомния често се оплакват от умора, тревожност или депресия. Също така тензионния тип главоболие, обикновено, се

свързва с депресия, тревожност или фибромиалгия (35,48). Тези данни показват тясна връзка между инсомнията, главоболието, и регулацията на настроението, като допълнителни изследвания са необходими за разбирането на тези вътрешни връзки.

СЪННА АПНЕЯ

Главоболието е чест симптом на синдрома на обструктивна сънна апнея (ОСА) (11). В международната класификация, главоболието свързано със сънна апнея е в групата на разстройства на хомеостазата. Честотата на главоболието при ОСА варира широко между 15% и 50% в различните изследвания (3,51,22). Тези разлики могат да се дължат на различен дизайн на изследванията (ретроспективни или проспективни), разлика в определението на самото главоболие или в неговото начало. Въпреки че е намерена връзка между ОСА и главоболието, в литературата има противоречиви резултати. Някои автори докладват че главоболие, особено при събуждане, се среща по-често при пациенти с ОСА, в сравнение със здрави хора или пациенти с други нарушения на съня (59,28). Този тип главоболие е с кратка продължителност и появата и тежестта му са свързани с тежестта на ОСА (3). Някои автори оспорват тази връзка, показвайки, че сутрешно главоболие възниква при ОСА с еднаква честота, както и при други нарушения на съня и че сутрешното главоболие не е специфичен симптом за ОСА. (38). Последни данни от изследване на пациенти насочени към специалист във връзка с главоболие, не показват по-висок процент на ОСА, в сравнение с общата популация (26). Освен това нови изследвания показват, че хроничното сутрешно главоболие е добър индикатор за депресия или безсъние и не е специфично за ОСА.

(41). Лечение на сънното нарушение, при пациенти с ОСА, които имат главоболие през нощта или само сутрин, води до изчезване на главоболието, което показва връзката между апнеята и главоболието. Накрая, въпреки че сутрешно главоболие може да възникне при нарушения на съня, то се наблюдава при редица заболявания, които не са свързани със съня, като заболявания с повишено вътречерепно налягане или артериална хипертония.

Няколко хипотези се опитват да обяснят връзката между ОСА и сутрешното главоболие: колебанията в кислородната сатурация през нощта с хиперкапния, вазодилатация и повишено вътречерепно налягане се смятат за провокиращи фактори (50,24). Според последни данни, при пациентите с ОСА честотата на сутрешното главоболие е много по-голяма, в сравнение с общата популация(20). Това се свързва с фрагментирането и намалената продължителност на съня и редуцията на REM сън при тези болни. Резултатите от едно изследване, което определя характеристиките на главоболието при пациенти с ОСА и такива с инсомния (2), показват, че главоболието е чест симптом и при двете заболявания. При пациентите с ОСА честотата на сутрешното главоболие е по-голяма в сравнение с тези с инсомния, а тежестта на главоболието има връзка със степента на апнеята. При пациентите с инсомния, по-често е наблюдавана депресия независимо от наличието на главоболие.

ОСА се смята за провокиращ фактор за пристъпи на мигрена и кластърно главоболие. Kudrow и сътр. (29) намират по-висока честота на апнея при пациенти с кластърно главоболие. Това се потвърждава и от други автори, които намират ОСА при около 80 % от пациентите с кластърно главоболие (21, 10, 40). Nobre и сътр

(40) показват, че повечето от пристъпите на главоболие настъпват по време на REM сън, след епизод на десатурация. По-голям риск има при пациенти над 40 години, с индекс на телесна маса над 25. Някои изследвания показват, че пристъпите от кластърно главоболие намаляват след лечение на ОСА, но хипотезата, че сънната апнея и десатурацията са свързани с възникването на кластърното главоболие, се нуждае от допълнителни доказателства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важни за неврологичната практика са следните изводи: съществува реципрочна връзка между главоболието и съня. Главоболието може да е както рисков фактор за развитие на нарушения на съня, така и последствие от такива нарушения. Въпреки че е установена връзката между главоболие и сън, не са установени точните патогенетични механизми на тези взаимодействия. Пациенти с хронично сутрешно главоболие трябва да се изследват за определени, лечими нарушения на съня. Истинска връзка между сутрешното главоболие и ОСА има само тогава, когато след лечение на ОСА, главоболието намалява. Винаги трябва да се изследва внимателно за наличието едновременно на главоболие и нарушение на съня. Добрата сънна хигиена намалява честотата на мигренните пристъпи, а лечението на хроничното главоболие намалява честотата на нарушенията на съня.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Мартин Марков,
Доц. Д-р Пенчо Колев, г. м.
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
marnikmar@yahoo.com
penchokolev@gmail.com

Address for correspondence:

Martin Markov, M.D.
Assoc. Prof. Pencho Kolev, M. D., PhD
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
marnikmar@yahoo.com
penchokolev@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Pavia T, Martins P, Batista A, Esperanza P, Martins I. Sleep disturbances in chronic headache patients: a comparison with healthy controls. *Headache Q* 1994; 5: 135-141.
2. Bruni O, Galli F, Guidetti V. Sleep hygiene and migraine in children and adolescents. *Cephalgia* 1999; 19 (Suppl. 25): 57-59.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria of headache disorders, cranial neuralgias, facial pain. *Cephalgia* 2004; 24 (Suppl. 1): 1-151.
4. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2 intracranial classification of sleep disorders, 2nd ed.; diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. p. 1-288.
5. Rasmussen BK. Migraine and tension type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain* 1993; 53: 65-72.
6. Maizels M, Burchette R. Somatic in headache patients: the influence of headache diagnosis, frequency and comorbidity. *Headache* 2004; 44: 983-89.
7. Pavia T, Farinha A, Martins A, Batista A. Chronic headache and sleep disorders. *Arch. Int Med* 1997; 157: 1701-5.
8. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. Psychological, sleep, lifestyle and comorbid associations with headache. *Headache* 2005; 45: 657-69.
9. Sahota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: a clinical review. *Headache* 1990; 30: 80-4.
10. Pavia T, Hering-Hanit R. Headache and sleep. *The headaches*. 2nd ed. Philadelphia: 2000. p. 967-73.
11. Zurack N. Role of suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis of migraine attacks. *Cephalgia* 1997; 17: 723-8.
12. Brun J, Claustrat B, Sadiet P, Chazot G. Nocturnal melatonin

- excretion is decreased in patients with migraine without aura attacks. *Cephalgia* 1995;15:136-9.
13. Leone M, Lucini V, Damico D, Frascini F. Twenty four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to cluster headache. *Cephalgia* 1995;15:224-9.
 14. Peres MF, Sanchez M, Tufik S. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neuros Psych* 2001;71:747-51.
 15. Leone M, Damico D, Moschiano F. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache. *Cephalgia* 1996;16:494-6.
 16. May A, Bahra A, Buchel C. Hypothalamic activation in cluster headache attack. *Lancet* 1998;352:275-8.
 17. Silberstein SD. Serotonin and migraine. *Headache*: 1994; 34: 408-17.
 18. Rains JC, Penzien DB. Precipitants of episodic migraine. *Headache* 1996;36:274-5.
 19. Penzien DB, Rains JC, Mosley T. Relationship of daily stress, sleep and headache. *Cephalgia* 2001;21:262-3.
 20. Blau JN. Resolution of migraine attacks: sleep and recovery phase. *J Neurol Neuros Psych* 1982;45:223-6.
 21. Aaltonen K, Hmalainen ML, Hoppu K. Migraine attacks and sleep in children. *Cephalgia* 2000;20: 580-4.
 22. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaint in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005;45:904-10.
 23. Dexter JD, Weitzman ED. The relationship of nocturnal headache to sleep stage patterns. *Neurology* 1970;20:513-8.
 24. Dexter JD. The relationship between sleep stage and arousals and migraine. *Headache*. 1979;19:364-9.
 25. Goder R, Fritzer G, Kropp P, Streneg H. Polysomnographic finding in nights preceding a migraine attack. *Cephalgia* 2001;21:31-7.
 26. Gans M. Treating migraine by sleep rationing. *J Nerv Ment Dis* 1951;113:405-29.
 27. Barab G, Ferrari M, Matthews WS. Childhood migraine and somnambulism. *Neurology* 1983;33:848-9.
 28. Pradelier A, Goroud M, Dry J. Somnambulism, migraine and propranolol. *Headache* 1987;27:143-5.
 29. Langemark MM, Olesen J, Poulsen DL, Bech P. Clinical characterization of patients with chronic tension headache. *Headache* 1988;28:590-6.
 30. Pfaffenrath V, Pollmann W, Ruther E, Lund R. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stage. *Acta Neurol Scand* 1986;73:404-7.
 31. Reiss CM, Becker WJ, Robertson M. Episodic cluster headache in a community: clinical features and treatment. *Can J Neurol* 1998;25:141-5.
 32. Raskin NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988;28:534-6.
 33. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. The hypnic headache syndrome: a benign headache disorder of the elderly. *Neurology* 1990;40:1904-5.
 34. Evers S, Goadsby PJ. Hypnic headache. Clinical features, pathophysiology and treatment. *Neurology* 2003, 60:905-9.
 35. Dodick DW, Jones JM. Hypnic headache: another indomethacin responsive headache syndrome. *Headache* 2000;40: 803-5.
 36. Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000;40:748-52.
 37. Evers S, Rahmann A, Ludemann P, Husstadt W. Hypnic headache -the first German case. *Cephalgia* 2003;23:20-3.
 38. Patsouros N, Laloux P, Osserman M. Hypnic headache: a case report with polysomnography. *Acta Neurol Belg* 2004;104:37-40.
 39. Manni R, Sances G, Nappi G. Hypnic headache PSG evidence of related attacks. *Neurology* 2004;62:1411-3.
 40. Jennum P, Lensen R. Sleep and headache. *Sleep Med Rev* 2000;4:253-62.
 41. Lustberg L, Reynolds CF. Depression and insomnia: questions of cause or effect. *Sleep Med Rev* 2000;4:252-62.
 42. Peres MF, Young WB, Kaup AO, Silberstein SD. Fibromyalgia is common in patients with transformed migraine. *Neurology* 2001;57:1326-8.
 43. Dexter JD. Headache as a presenting complaint of sleep apnea syndrome. *Headache* 1994;24:171.
 44. Aldrich MS, Chauncey JB. Are morning headaches a part of OSA syndrome. *Arch Intern Med* 1990;150:1265-7.
 45. Poceta JS, Delassio DJ. Identification and treatment of sleep apnea in patients with chronic headache. *Headache* 1995;35:590-6.
 46. Guileminaut C, Eldridge FR, Tilkian A, Dement WC. Sleep apnea

- syndrome due to upper airway obstruction. *Arch Intern Med* 1977;137:296-300.
47. Ulfberg J, Carter N, Talback M. Headache, snoring and sleep apnea. *J Neurol* 1996;243:621-5.
48. Kirsch DB, Josefovitz RF. Neurological complications of respiratory disease. *Neurol Clin* 2002;20:247-64.
49. Loh NK, Dinner DS, Foldvay N. Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headache? *Arch Intern Med* 1999; 159: 1765-8.
50. Neau JP, Paquerau J, Ingrand P, Gil R. Relationship between sleep apnea syndrome, snoring and headache. *Cephalgia* 2002; 22: 333-9.
51. Jensen R, Olsborg C, Torbergsen T, Bekkelund S. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scan* 2004;109:180-4.
52. Ohayon NM. Prevalence and risk factors of morning headache in general population. *Arch Intern Med* 2004;164:97-102.
53. Poceta JS. Sleep related headache. *Curr Treat Opin* 2002; 4: 121-8.
54. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;95:279-83.
55. Goder R, Fritzer G, Kapsokalyvas A, Kroop A, Strenge H. Polysomnography findings in nights preceding a migraine attack. *Cephalgia* 2001;21:31-7.
56. Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E, Sarchiotti P. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scan* 2005;111:309-16.
57. Kudrow L, McGinty DJ, Phillips ER, Stevenson M. Sleep apnea in cluster headache. *Cephalgia* 1984;4:33-8.
58. Graff-Radford SB, Newman A. Obstructive sleep apnea and cluster headache. *Headache* 2004;44:607-10.
59. Chervin RD, Nath Z, Lin X, Hall JM, Sharma N, Nedger KM. Sleep disordered breathing in patients with cluster headache. *Neurology* 2000;54:2302-6.
60. Nobre ME, Leal AJ, Filho PMF. Investigation into sleep disturbance of patients suffering from cluster headache. *Cephalgia* 2005;25:488-92.

ГЛАВОБОЛИЕ И БРЕМЕННОСТ

РЕЗЮМЕ

ГЛАВОБОЛИЕ И БРЕМЕННОСТ

Й. Докова, Миланов Ив.

СБАЛНП "Св. Наум"

Главоболието се среща при около 80% от жените през техните гетерогни години и твърде често се манифестира по време на бременност. Смята се, че хормоналните промени, които настъпват при жените, съпровождащи менструалния им цикъл, бременност и послепарталния им период, са причина за различните видове главоболия по време на репродуктивния период. Около и над 90% от тези главоболия са или мигрена, или тензионен тип главоболие и протичат по-тежко при жени, отколкото при мъже. В повечето случаи терапевтичният подход при бременни се съобразява с тяхното състояние; препоръчват се медикаменти, които не са тератогенни или биха навредили на бременността (напр. вазоконстриктори, утеротонични медикаменти и т.н.). Трябва, разбира се, да се вземат предвид патофизиологията на главоболията при бременни, както и терапевтичният подход. Известен е фактът, че мигрената се среща по-често при жени, като пикът е през репродуктивния период и може да доведе до затрудняване на ежедневните дейности.

SUMMARY

HEADACHE AND PREGNANCY

J. Dokova, Iv. Milanov

*University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Headaches occur in over 80 percent of women during their childbearing years, thus they often present during pregnancy. The hormonal changes accompanying the menstrual cycle, pregnancy, and the postpartum period are thought to be responsible for many headaches in women of reproductive age. More than 90 percent of these headaches are either migraine or tension-type headaches, both of which are typically more severe when occurring in women than in men. Treatment decisions are made according to recommendations for nonpregnant adults with avoidance of drugs that are considered teratogenic or otherwise known to be harmful in pregnancy (eg, uterotonic agents, vasoconstrictors). The facts that have to be taken in mind are the pathophysiology of the headaches during pregnancy, the therapeutic decisions as well. The prevalence of migraine is higher in women than in men and peaks during the childbearing years and may lead to moderate disability.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ХОРМОНАЛНИ ЕФЕКТИ ПРИ МИГРЕНА

Мигренните главоболия се свързват с някои състояния като менархе, менструация, орални контрацептиви, бременност, менопауза или някакъв прием на хормонални препарати. Тези състояния зависят от флукутации в нивата на естрогена. Знае се, че мигренното главоболие се влошава по време на менструация или пуерперуум и се подобрява при високи нива на естрогени, какъвто период е бременността. Например, приемът на естрогени, но не и на прогестерон, може да предотврати появата на менструална мигрена (17).

Рецепторите на естрадиол се намират в 50% до 80% от катехоламините рецептори в мозъка, което предполага функционален ефект върху пътищата на болката от страна на естрогена. Излагането на провокиращи фактори при чувствителни пациенти може да доведе до дилатация на интракраниалните екстрацеребрални съдове. Дилатацията им води до стимулация на тригеминоваскуларната система и предизвиква главоболие.

Периферният серотонин (5-НТ) увеличава авторегулаторната инхибиция на п. garhe, което е и предполагаемият механизъм на действие на антимигренозни медикаменти (напр. ерготамин, триптани). Следователно, когато периферните нива на 5-НТ са високи (измерени в периферна кръв), би следвало, пациентите да не са толкова чувствителни на провокиращи фактори (6). Обратно, тогава, когато тези нива са ниски, лесно се провокира пристъп от главоболие. Установено е, че при мигрена и тензионен тип главоболие нивата на 5-НТ са ниски и при инравенозно приложение на серотонин се повлиява мигренозното главоболие. Тези медикаменти, които се използват за превенция на

мигрена, действат върху централните серотонинови рецептори.

ЕФЕКТЪТ НА БРЕМЕННОСТТА

Голяма част от жените (48-79%), страдащи от мигрена, съобщават, че заболяването се подобрява по време на бременност. По-малко от 5% съобщават за влошаване през този период, а при останалите не се наблюдава промяна в начина на протичане на заболяването по време на бременност. Появата на главоболие по време на бременност за първи път обикновено е през първия триместър. Друг интересен факт е, че рекурентно мигренозно главоболие, се наблюдава предимно през третия триместър, обикновено при многораждали жени (1,7). Според някои автори мигренозното главоболие може да намалее през третия триместър.

Появата на главоболие през постпарталния период е често, но не е толкова срещано при кърмещи жени. При пациентки с менструална мигрена по-често се наблюдава главоболие в постпарталния период (2, 13).

ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

Поведението при бременни с мигрени пристъпи се различава от това при жени, които не са бременни. Препоръчва се ацетаминофенът (парацетамол) като средство на избор на първо място при лечение на пристъп от мигрена. Смята се, че е ефективен и сравнително безопасен за майката и плода. Той е изключително ефективен в дози 1000 мг. за повлияване на болката, функционалното състояние на пациента, фотофобията и фонофобията (4). При продължителна ежедневна употреба на ацетаминофен може да се наблюдава главоболие от прекомерна употреба на медикамента. Този тип главоболие може да се сбърка с мигрена; диагнозата трябва

да се подозира при пациенти, които имат ежедневно главоболие, независимо от редовната употреба на аналгетици. Неточната употреба на парацетамол или на други аналгетици в общата популация може да бъде по-голям проблем от злоупотребата с опиоиди, барбитурати или бензодиазепини, а тези аналгетици лесно могат да се набавят и се смята, че са безопасни (8). Единствената терапия на този вид главоболие е спиране на досегашното лечение.

Пациентките, които не получават облекчение след прием на ацетаминофен самостоятелно, могат да опитат комбинация от ацетаминофен (650 до 1000 мг.) и метоклопрамид (10 мг.), ацетаминофен и кодеин (30 до 60 мг.); или ацетаминофен (325 мг.) и кафеин (40 мг.). Тези лекарства трябва да се взимат малко по-дълго време и ако след няколко дни не настъпи някакво повлияване, трябва да се мисли за по-агресивни методи на лечение. Това може да включи интравенозна хидратация, антиеметични и/или интравенозни наркотици (18).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) могат също да се включат към терапията на главоболието. Тяхната употреба трябва да бъде ограничена, особено в третия триместър, тъй като може да доведе до увреда на плода.

Опиоиди (напр. оксикодон, хидроморфон, меперидин, морфин) са средство на втори избор, но не трябва да се употребяват системно, поради риск от привикване и могат да доведат до развитие на хронично ежедневно главоболие. Има риск от привикване както на майката, така и на плода. Тяхното приложение трябва да е предимно при по-сериозен мигренозен пристъп или при пациентки, при които главоболието е съпроводено с гадене и повръщане. Прилагат се ректално, интравенозно или интрамускулно (13).

Перхлоразинът и други централно действащи антиеметици могат да се използват за облекчаване на гаденето и повръщането, съпровождащи мигренозното главоболие. Тези медикаменти не са тератогенни, но понякога може да се наблюдава остра дистонична реакция.

Триптаните са селективни серотонинови агонисти, които са изключително ефективни при лечение на мигрена. В проучване на Reiff-Eldridge и сътр. (12) са изследвани 183 бременни жени и ефекта на суматриптан върху плода. Не е установен повишен риск от деформации на плода в сравнение с контроли (бременни, не страдащи от мигрена). Може да се използва и по време на кърмене в след-роговия период от пациентките (9,12).

Ерготаминовите алкалоиди, които се използват при пациентки, които не са бременни за предотвратяване на мигренен пристъп, са абсолютно противопоказани по време на бременност. Те могат да усилят и/или провокират маточни контракции и могат да доведат до сериозни странични последиствия. В следроговия период биха могли да се използват.

ТРУДНО ПОВЛИЯВАЩА СЕ МИГРЕНА

При упорита и неповлияваща се мигрена биха могли да се прилагат кортикостероиди или интравенозен дроперидол. Обикновено се предпочитат или Преднизолон 20mg. p.o. четири пъти дневно, или Метилпреднизолон 4 mg. p.o. по 21 табл. през шест дни. Това са предпочитаните кортикостероиди, тъй като се метаболизират от плацентата и имат минимално влияние върху плода, докато дексаметазонът и бетаметазонът преминават през плацентата и остават метаболитно активни. Дроперидолът (2.5 mg. интравенозно всеки 30 min. до три пъти) е ефективен, но може да доведе до поява на екстрапи-

рамидни симптоми.

ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА

При пациентки със сравнително често мигренозно главоболие е необходима превантивна терапия. Това може да включва ежедневна употреба на бета-блокери, както и блокери на калциевите канали в най-ниските ефективни дозировки. Ако е налице и друго заболяване, което налага лечение, трябва да се избере един медикамент, който би могъл да повлияе и двете състояния (9). Например, при пациентка с артериална хипертония и мигрена, средство на избор може да бъде бета-блокер. Когато са налице мигрена и депресия трябва да се пробва с антидепресант.

Бета-блокери като атенолол, метопролол и пропранолол не са тератогенни, но могат да настъпят някои усложнения - спиране на растежа на плода вътрематочно, пристъпна брадикардия, подтискане на дишането, хипербилурбинемия, хипогликемия и други признаци на блокада на бета-рецепторите може да се наблюдава в плода (15).

Бързо- и бавнодействащите блокери на калциевите канали са сравнително безопасни по време на бременност. Съобщават се хипотензия и потенциална нервно-мускулна блокада при въвеждане на нифедипин и магнезиев сулфат.

Ниски дози антидепресанти и антиепилептични медикаменти се обсъждат като средство на избор при неповлияващи се пациенти, особено с придружаващо депресивно състояние или постпартална депресия (16).

ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ

Тензионното главоболие се описва от болните като напрежение или разпъваща болка по

цялата глава с различен интензитет. Среща се по-често, отколкото мигрената и по-малко се влияе от гастроинтестинални смущения, повишена чувствителност към светлина, звук или миризма. Този тип главоболие има по-голяма връзка с преживян стрес, а не толкова васкуларна промяна, свързана с хормоналния баланс. Огромна роля в патогенезата на тензионното главоболие заемат тригеминоваскуларната система и нестабилната серотонинова невротрансмисия (10).

По време на бременност няма съществена промяна в характеристиката или силата на главоболието, тъй като няма връзка с хормоналния баланс. За разлика от мигрената, където около 48% от болните се подобряват по време на бременност при тензионното главоболие се среща подобрене само при около 28% от пациентките (11).

ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕНЗИОННО ГЛАВОБОЛИЕ

Първо средство на избор и тук е ацетаминофенът. С внимание трябва да се използват медикаменти които са комбинация с кофеин, кодеин, поради по-голям риск от зависимост към лечението и поява на главоболие вследствие системна употреба. Лекарства, съдържащи ерготамин са противопоказани при бременни. Нестероидните противовоспалителни могат да бъдат използвани, с изключение на третия триместър, тъй като могат да увредят плода (11). Прилагането на физикална терапия би могла значително да повлияе и да намали честотата на главоболието.

Пациентки, при които се наблюдават и двата типа главоболие, включването на допълнителна терапия за мигрената, може да подобри значително състоянието на болните.

КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ

Под кластърно главоболие се разбира повтарящи се пристъпи от главоболие, които понякога имат продължителност от седмици до месеци и се последват от периоди на ремисия. Характерно е по-честото засягане на мъжете в сравнение с жените, като най-засегнати са във възрастта между 25 и 50 години. Болката при кластърното главоболие започва изведнъж, за няколко минути достига максимум (критичен праг на поносимост) и е ужасно мъчителна. Винаги е едностранна и е свързана с автономни нарушения като назална секреция, лакримация, изпотяване на лицето, погуване на клепачите (5).

Кластърното главоболие няма връзка и не се повлиява от репродуктивни събития - състояние като менструация, бременност или пуерпериум не оказват никакво въздействие върху заболяването.

Лечението на това главоболие е сравнително трудно поради краткотрайността на пристъпите. При повечето пациенти остър пристъп може да се повлияе донякъде или напълно след инхалиране на 100% кислород.

ПРЕЕКЛАМПСИЯ/ ЕКЛАМПСИЯ

Прееклампсия трябва да се обсъжда при бременна пациентка след 20-та гестационна седмица, ако е налице главоболие. Постепенното развитие на хипертензия и протеинурия по време на бременност в повечето случаи се дължи на прееклампсия, обикновено по-често в първескини. Тези симптоми остават незабелязани до третия триместър и прогресират до раждането. Понякога могат да се манифестират и през втори триместър, а понякога в края на бременността или в постпарталния период (3).

Главоболието се смята, че е симптом на остра прееклампсия и може да бъде прекурсор на еклампсия. Главоболието обикновено е дифузно, постоянно, леко до силно по интензитет. Наблюдава се по-често, когато са налице и конвулсии (19). Могат да се наблюдават скотома, други визуални проблеми (напр. замъглено зрение, двойно виждане, фотофобия, амавроза, хемиянопсия), епигастрална болка и характерни лабораторни резултати (тромбоцитопения, повишени чернодробни ензими, хемолiza, повишен креатинин), които също допринасят да се приеме, че се касае за главоболие, свързано с прееклампсия (3, 14).

Точната причина за поява на главоболие при това заболяване не е ясна, но би могла да се дължи на повишеното церебрално перфузионно налягане (напр. хипертензивна енцефалопатия); церебрална исхемия, дължаща се на вазоконстрикция, левкоенцефалопатия, церебрален оток, латерализирани неврологични белези и симптоми, които могат да говорят за кървене или друга интракраниална патология (14).

Хеморагия вследствие малигнена хипертензия или венозна тромбоза, дължаща се на хиперкоагулитет, вследствие различни тромбофилии (мутация на фактор V Лайген, недостиг на протеин C или S) също могат да доведат до главоболие. Това главоболие обаче е постоянно и незатихващо.

Лечението е чрез включване на антихипертензивни медикаменти, като трябва да се предотвратят високите стойности на кръвното налягане (систолично над 160 mmHg), трябва да се превентират екламптични конвулсии и инсулт (19).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Йоана Докова,
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 02 205
jdokova@abv.bg

Проф. Д-р И. Миланов, д. м. н.
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309

Address for correspondence:

J. Dokova, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/97 02 205
jdokova@abv.bg

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

ЛИТЕРАТУРА:

1. Anthony, M, Hinterberger, H, Lance, JW. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. In: Friedman, AP, ed. Research and Clinical Studies in Headache. Basel: Karger, 1969: 29-59, vol. 2.
2. Aromaa, M, Rautava, P, Helenius, H, Sillanpaa, ML. Prepregnancy headache and the well-being of mother and newborn. Headache 1996; 36:409.
3. Belfort, MA, Saade, GR, Grunewald, C, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:814.
4. Lipton, RB, Baggish, JS, Stewart, WF, et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. Arch Intern Med 2000; 160:3486
5. Manzoni, GC, Micieli, G, Granella, F, et al. Cluster headache in women: clinical findings and relationship with reproductive life. Cephalalgia 1988; 8:37
6. Marcus, DA. Focus on primary care diagnosis and management of headache in women. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:395.
7. Martin, VT, Behbehani, M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis--part 2. Headache 2006; 46:365.
8. Mathew, NT. Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. Neurol Clin 1997; 15:167.
9. O'Quinn, S, Ephross, SA, Williams, V, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in migraineurs using sumatriptan: a prospective study. Arch Gynecol Obstet 1999; 263:7.
10. Paulson, GW. Headaches in women, including women who are pregnant. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1734.
11. Rasmussen, BK. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. Pain 1993; 53:65.
12. Reiff-Eldridge, R, Heffner, CR, Ephross, SA, et al. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:159.
13. Sances, G, Granella, F, Nappi, RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. Cephalalgia 2003; 23:197
14. Silberstein, SD. Evaluation and emergency treatment of headache. Headache 1992; 32:396.
15. Silberstein, SD. Migraine and pregnancy. Neurol Clin 1997; 15:209.
16. Solomon, GD, Cady, RK, Klapper, JA, Ryan, RE Jr. Standards of care for treating headache in primary care practice. National Headache Foundation. Cleve Clin J Med 1997; 64:373.
17. Stella, CL, Jodicke, CD, How, HY, et al. Postpartum headache: is your work-up complete?. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:318
18. Waters, WE, O'Connor, PJ. Epidemiology of headache and migraine in women. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1971; 34:148.
19. Witlin, AG, Saade, GR, Mattar, F, Sibai, BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1322

ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНАТА - ЗАЩО И КОГА?

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНАТА - ЗАЩО И КОГА?

Н. Чаушев

СБАЛНП "Св. Наум"

Терапевтичният план трябва да има предвид не само диагнозата, симптомите и други придружаващи или коморбидни състояния, които пациента може да има, но също и неговите очаквания, нужди и цели.

Фармакологичното лечение при мигрена може да бъде остро (абортивно) и превантивно (профилактично) като пациентите с чести и силни главоболия често изискват и двата подхода. Превантивна терапия се дава дори при липса на актуално главоболие като опит да се намалят честотата, продължителността и силата на мигренните пристъпи. Допълнителна полза е подобряване на отговора към остро пристъпно лечение, подобряване на функционирането и намаляване на инвалидизацията. Потенциални механизми на медикаментите за профилактика на мигрена, включват повишаване на прага за активация на мигренния пристъп като стабилизират по-реактивната нервна система, усилвайки антиноцицепцията, инхибирайки кортикалната разпространяваща се депресия, инхибирайки периферната и централна сенситизация, блокирайки невrogenното възпаление.

Ключови думи: Мигрена, профилактично, лечение, функциониране, сенситизация.

SUMMARY

PREVENTIVE TREATMENT FOR MIGRAINE - WHY AND WHEN?

Chaushev N.

*University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

A treatment plan should consider not only the diagnosis, symptoms, and any coexistent or comorbid conditions the patient may have but also the patients expectations, needs, and goals.

The pharmacologic treatment of migraine may be acute (abortive) or preventive (prophylactic), and patients with frequent severe headaches often require both approaches. Preventive therapy is given, even in the absence of acute headache, in an attempt to reduce the frequency, duration, or severity of attacks. Additional benefits include improving responsiveness to acute attack treatment, improving function, and reducing disability. Potential mechanisms of migraine preventive medications include raising the threshold to migraine activation by stabilizing a more reactive nervous system, enhancing antinociception, inhibiting cortical spreading depression, inhibiting peripheral and central sensitization, blocking neurogenic inflammation.

Key words: Migraine, prophylactic, treatment, function, sensitization.

Мигрената е често срещано епизодично заболяване характеризиращо се с пристъпи на различни комбинации от главоболие, неврологични, гастроинтестинални и автономни симптоми (Lipton et al.). Годишната болестност от мигрена възлиза на около 18% при жени, 6% при мъже и 4% при деца (Lipton et al., 10, 4). Второто издание на Международната класификация на главоболията ICHD-2 от 2004, субкласифицира мигрената на мигрена без аура (1.1) и мигрена с аура (1.2), като аурата е комплекс от фокални неврологични симптоми, които най-често предшестват или придружават пристъпа (2). Мигрената варира широко по честота, сила и влияние върху качеството на живот на болния (Lipton et al.). Терапевтичният план трябва да има предвид не само диагнозата, симптомите и други придружаващи или коморбидни състояния, които пациента може да има, но също и неговите очаквания, нужди и цели (7). Фармакологичното лечение на мигрената може да бъде остро (абортивно) и превантивно (профилактично) като пациентите с чести и силни главоболия често изискват и двата подхода. Целта на острото лечение е да облекчи или спре прогресията на пристъпа, болката и увредата, които причинява и бързо възстановяване на нормалната функция. Подходящо е за повечето пристъпи и следва да се използва не повече от 2-3 дни седмично. Превантивна терапия се дава дори при липса на актуално главоболие с цел да се намалят честотата, продължителността или силата на мигренните пристъпи. Допълнителна полза е подобряването на отговора към острото пристъпно лечение, подобряване на функционирането и намаляване на инвалидизацията (5). Ефективният подход за справяне с мигрената включва острото лечение на активните епизоди, комбинирано с фармаколо-

гично и нефармакологично лечение за превенция на мигрената. Подходящото лечение може да намали "товара" на мигрената. Напоследък не само главоболието, но и инвалидизацията която причинява, се счита за важна терапевтична стратегия. Превантивна терапия се започва когато мигрената оказва съществено влияние върху живота на болния (Silberstein et al.).

Има възможност, превантивното лечение да предотврати прогресията на епизодичната мигрена в хронична и така да доведе до намаление на разходите за лечение и здравни грижи (Lipton et al.).

Наличието на повече от два умерени или тежки по интензитета пристъпа месечно, са обичайно приеманите критерии за започване на профилактично лечение на мигрена.

Спорег U.S. Evidence - Based Guidelines for Migraine (8), обстоятелствата даващи основание за започване на превантивно лечение са: 1. Повтаряща се мигрена, която значително се намесва в ежедневната рутина на пациента въпреки острото лечение (напр. 2 или повече пристъпа месечно, които водят до неработоспособност траеща 3 или повече дни, или пристъпи от главоболие, които не са чести, но водят до изразена неработоспособност). 2. Неуспех, контраиндикация или проблемни странични ефекти от медикаментите за остро лечение. 3. Прекомерна употреба на т.нар. "остри" медикаменти. 4. Специални обстоятелства, като хемиплегична мигрена или атаки с опасност за перманентна неврологична увреда. 5. Много чести главоболия (повече от 2 седмично) или форма на усилващи се с времето пристъпи, със опасност от развитие на главоболие от злоупотреба с медикаменти. 6. По предпочитание на пациента - желанието му да има колкото може по-малко остри пристъпи.

Тези указания са по-стриктни по време на бременност - за предписването на превантивно лечение е необходимо наличието на тежки инвалидизиращи пристъпи придружени от загене, повръщане и възможна дехидратация (Silberstein, 11). Употребата на повечето медикаменти при бременност е противопоказана, производителите не препоръчват използването им.

Резултатите от American Migraine Study I и II и Philadelphia phone survey II, показват че превантивното лечение при мигрена не се използва достатъчно (Silberstein, 5). В AMS II, 25% от всички хора с мигрена (повече от 7 милиона човека), имали повече от 3 пристъпа месечно и 53% от проучваните съобщили че са имали силно увреждане поради пристъпите си или са се нуждаели от почивка на легло (4). Обаче само 5% от всички болни с мигрена обикновено използват превантивно лечение за да контролират пристъпите си (6).

Главните групи медикаменти за превантивно лечение на мигрена включват антиконвулсанти (Valproate, gabapentin, topiramate), антидепресанти (TCA, SSRI, MAO), бета-блокери (Propranolol/nadolol/metoprolol/atenolol), калциеви антагонисти (Flunarizin/Verapamil), серотонинови антагонисти (Methysergide/methergine), други медикаменти като ACE инхибитор/ангиотензин рецепторни антагонисти, НСПВС, невролептици и други като витамини, минерали и билки (riboflavin, magnesium, Tanacetum parthenium, Petasites hybridus root, Coenzyme Q10 и др.). Ако е показано превантивно лечение, медикамента трябва да бъде избран за предпочитане от тези на първа линия - антиконвулсант, антидепресант, калциев антагонист или бета-блокери, базирано на страничните ефекти на медикамента и наличието на коморбидни състояния при пациента (5). Нефармакологичните методи на

лечение допълват традиционните антимигрени медикаменти. Към тях спадат биофийдбек, техники за релаксация, акупунктура и др. Те могат да намерят приложение при наличие на контраиндикация за медикаментозно лечение.

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА ПРЕВАНТИВНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ

Мигренната аура може би се дължи на кортикална разпространяваща се депресия - намаление на електрическата активност, която се придвижва по церебралния кортекс със скорост от 2 до 3 мм/мин. Главоболието може да е резултат на активиране на менингеални и съдови ноцицептори, комбинирано с промяна в модулацията на централната болка. Главоболието и свързаните с него невровакуларни промени се опосредстват от тригеминалната система. Тригеминалните сетивни неврони съдържат субстанция Р, калцитонин ген-свързан пептид и неврокинин А. Стимулацията им води до освобождаване на субстанция Р и калцитонин-ген свързан пептид от терминалите на сетивните С-влакна и невrogenно възпаление. Невропептидите взаимодействат със съдовата стена, предизвиквайки дилатация, екстравазация на плазмени протеини и активация на тромбоцити (1). Невrogenното възпаление сенситизира нервните влакна (периферна сенситизация), които сега вече реагират на предишни безвредни стимули, като пулсациите на кръвоносния съд, което от части причинява мигренозната болка. Централна сенситизация на невроните на тригеминалния nucleus caudalis също може да възникне. Централната сенситизация може да играе ключовата роля в поддържането на главоболието. При мигрена без аура, също се наблюдава активиране на мозъчния ствол, от части поради повишена активност на ендogenous

антиноцицептивна система. Мигренната аура може да тригерира главоболие, като кортикалната разпространяваща се депресия активира тригеминоваскуларните аференти. Стресът също може да активира менингеални плазматични клетки по парасимпатиков механизъм, водещо до ноцицептивна активация (3). Мигрената може да е резултат от промяна в обработването на болката и сензорния поток, аура се тригерира в хиперсензитивния кортекс (вълната на разпространяваща се депресия). Главоболието се генерира чрез подпомагане от централно-болкови механизми и невrogenно възпаление. Централната сенситизация може да възникне, отчасти медирана от супраспинални механизми. Намалена активност на антиноцицептивната система и повишена аферентация също могат да са налице.

Повечето лекарства за профилактика на мигрена, са били създадени за лечение на други нарушения. Серотониновите антагонисти са развити на базата на концепцията, че мигрената се дължи на серотонинов излишък. Антидепресантите регулират 5-HT₂ и бета-адренергичните рецептори в посока надолу (downregulation). Антиконвулсивните медикаменти намаляват глутамата и повишават гама-аминомаслената киселина (GABA-A). Потенциални механизми на медикаментите за профилактика на мигрена, включват повишаване на прага за активация на мигренния пристъп като стабилизират по-реактивната нервна система, усилвайки антиноцицепцията, инхибирайки кортикалната разпространяваща се депресия, инхибирайки периферната и централна сенситизация, блокирайки невrogenното възпаление и модулирайки симпатиковия, парасимпатиковия или серотонинергичния тонус. Oshinsky показва, че десцендиращия контрол от

горната част на мозъчния ствол, чрез серотонинергични и норадренергични системи, модулира тригеминалния nucleus caudalis и преготвява централната сенситизация. Напоследък има данни посочващи, че профилактичните медикаменти давани продължително време, блокират кортикалната разпространяваща се депресия(9).

ПРИНЦИПИ НА ПРЕВАНТИВНАТА ТЕРАПИЯ (5)

Избраният медикамент би трябвало да започне в ниска доза и да се повишава бавно до развитие на терапевтичен ефект, до достигане на дозовия таван или до развитие на сериозни странични ефекти.

Всяко лечение трябва да се апробира адекватно. Един пълен терапевтичен опит може да трае 2 до 6 месеца. В контролирани клинични проучвания, ефикасност често се наблюдава за пръв път след 4 седмици и продължава да расте през следващите 3 месеца.

Трябва да се избягва намесата на прекомерно употребявани и контраиндицирани медикаменти. За да се постигне максимален ефект от превантивния медикамент, пациента не трябва да злоупотребява с аналгетици, опиоиди, триптани или ерготаминови деривати.

Лечението трябва да се преоценява: Мигренозните главоболия могат да се подобряват независимо от лечението. Ако главоболията са добре контролирани, дозата на медикамента трябва да се намали постепенно и ако е възможно да се преустанови. Много пациенти продължават да усещат облекчение, с по-ниска доза на медикамента, а други могат въобще да не се нуждаят от него.

Жена, която може да носи плод трябва да се уведоми за потенциалните рискове и трябва да се подбере медикамент, който има най-малко

странични ефекти върху плода (12).

Пациентите трябва да се включват в грижите за тяхното здраве за по-добър отговор. Предпочитанията на пациента трябва да се имат предвид при избора между медикаменти с относително еквивалентна ефикасност. Трябва да се обсъждат причините за определено лечение, кога и как да се използва и какви са вероятните странични ефекти. Трябва да се обръща внимание на очакванията на пациента. Очакваните ползи от лечението и колко време ще отнеме за постигането им също трябва да се обсъждат с пациента.

Коморбидността - наличието на две или повече заболявания, чиято асоциация е по вероятна от случайната, трябва да се има предвид. Заболявания които са коморбидни при мигрена включват инсулт, епилепсия, пролапс на митралната клапа, синдром на Рейно и несъмнено някои психологични нарушения включващи депресия, мания, тревожност и паника.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Н. Чаушев

СБАЛНП "Св. Наум"

ул. Любен Русев №1, София 1113, България

e-mail: ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence

N. Chaushev, MD

University Hospital for Neurology

and Psychiatry "St. Naum"

Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria

e-mail: ninochaushev@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА:

1. Buzzi MG, Theoharides TC et al. Ultra structural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessel of the rat aura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 1992; 48 : 187-203.
2. Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24:1-160.
3. Kandere-Grzybowska K, Gheorghie D, Priller J. et al. Stress-induced dura vascular permeability does not develop in mast cell- deficient neurokinin-1 receptor knockout mice. *Brain Res* 2003; 980:213-220.
4. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646-657.
5. Lipton RB, Bigal ME. *Migraine and other headache disorders*. Informa Healthcare, NY 2006.
6. Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Steiner T, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002; 58:885-894.
7. Lipton RB, Silberstein SD. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994; 44:4-5.
8. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag SJ, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence- based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for prevention of migraine. *Neurology* 2000; www.neurology.org.
9. Silberstein SD. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia* 2004; 24:2-7.
10. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. *Headache in clinical practice*. London: Martin Dunitz Ltd., 2002.
11. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin* 2004; 22:727-756.
12. Silberstein SD. Migraine and pregnancy. *Neurologic Clinics* 1997; 15:209-231.

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕМОР ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**РЕЗЮМЕ****ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕМОР
ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**

Й. Докова, Миланов Ив.

СБАЛНП "Св. Наум"

Треморът се среща между 25 и 60 % при пациенти с Множествена склероза (МС). Този симптом, който може да бъде доста инвалидизиращ за пациентите и твърде смущаващ, трудно се повлиява медикаментозно. Изониазид във високи дози, карбамазепин, пропранолол и глутетимид, са едни от лекарствата, които облекчават в известна степен този симптом и имат лимитиран ефект. Повечето проучвания върху този въпрос са върху малък брой пациенти и за сравнително кратко време. Канабиноидите изглежда нямат добър ефект. Намаляване на тремора може да настъпи след стереотактична таламотомия или след таламична стимулация. Това са двата начина този симптом да бъде частично повлиян, поради голямата инвалидизация, до която води.

Ключови думи: множествена склероза, тремор, лечение, атаксия, координация.

SUMMARY**TREATMENT OF TREMOR IN MULTIPLE
SCLEROSIS**

J. Dokova, Iv. Milanov

*University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Tremor occurs in 25 to 60% of the patients with multiple sclerosis (MS). This symptom can be very disabling and embarrassing for the patients, is very difficult for treatment. There are some medications that are reported to bring some relief, such as isoniazid, carbamazepin, propranolol, gluthetimide. Most of the clinical trials over the management of the tremor include small number of patients and for short period of time. It seems that cannabinoids are quite ineffective. Reduction of tremor occurs after stereotactic thalamotomy and thalamic stimulation. These are the two main ways to manage this symptom partially, because of the great disability it leads.

Key words: multiple sclerosis, tremor, treatment, ataxia, coordination.

КЛИНИЧНА КАРТИНА НА ТРЕМОРА ПРИ МС

Треморът е сравнително често срещан симптом, при около 60% от болните от множествена склероза. Френският невролог Шарко (1825-1893) го е описал като част от неговата триада, характерна за това заболяване, заедно с нистагъм и скандиран говор. Треморът, който обхваща горните крайници може да бъде изключително инвалидизиращ и да затруднява много ежедневието на тези болни, както и качеството им на живот. Не е възможно съвсем точно да се определи какво е разпространението на треморът при болните с МС, тъй като скалата, по която се оценяват тези пациенти - функционалната скала на Куртцке, не отразява точно наличието на тремор. Проведени са редица проучвания, за да се прецени в каква степен се засягат болните с МС. Резултатите са, че самият симптом може да бъде свързан с по-голяма инвалидност по скалата на Куртцке и се смята, че е твърде затрудняващ ежедневието на болните (10). Едно от най-големите проучвания, правени досега на Alusi 2001 г. и сътр., показва, че приблизително 58% от пациентите имат тремор (1,2). Той е минимален при 27% от изследваните, в умерена степен в около 16% от болните и в средна до тежка в около 15% от всички пациенти. Други интересни данни от това проучване са, че тремор на едната ръка са имали 56% от болните, на двете ръце - 36%, тремор на единия крак се е срещал в 10% от случаите, на главата в 9% и на тялото в 7% от всички изследвани болни(1). Всички пациенти са имали или постурален или кинетичен (включителни и интенционен тремор).

Треморът може да включва главата, врата, гласовите струни, тялото и крайниците. Не е наблюдавано участие на езика, брадичката или небцето. При МС най-честите форми на тремор са постурален (в определена позиция срещу гра-

витацията) и интенционен тремор (при насочено движение, когато амплитудата на тремора се увеличава).

Постуралният тремор може да засегне главата, врата, тялото и крайниците. Тремор на главата (титубация) може да се наблюдава във всички посоки. Може да се наблюдава и в легнало положение, поради непрекъснати тонични контракции на мускулатурата на врата и тялото. Описана е голяма амплитуда на постуралния тремор и нейното нарастване в определена позиция. Понякога клонусите в краката могат да се сбъркат с тремор. Най-често срещаният тремор е кинетичният тремор (3). Истинският статичен тремор (тремор, който е налице в части на тялото, които са в покой) е необичаен за МС и треморът на Холмс (или "рубрален") тремор също не се среща често (табл. 1).

Множествената склероза по дефиниция е мултифокално заболяване и поради тази причина треморът трудно би се свързал само с един невроанатомичен район. Доминирането на постурален и интенционен тремор при пациенти с МС показват засягането на малкия мозък и неговите връзки, докато макар и рядко наличието на статичен тремор поставя въпроса за ангажиране на базалните ганглии (2,3).

ОЦЕНЯВАНЕ НА ТРЕМОРА

Треморът повлиява ежедневието на болните и понякога в значителна степен ги инвалидизира. В зависимост от подтипозите, могат да се използват различни методи за определяне на степента и неговия ефект върху качеството на живот на болните. За оценяване на статичен тремор би мога да се използва подскалата на Унифицираната скала за оценяване на Паркинсонова болест (UPDRS - Unified Parkinson disease rating scale). Fahn и неговите сътрудници съста-

вят скала за оценяване на не-паркинсонов тремор, който измерва и определя треперенето в девет части от човешкото тяло; в покой, в определена поза и при извършване на насочено движение (16). Посредством тази скала могат да се измерват тремор на ръката при писане, разливане на вода, както и да се прецени функционалното състояние на пациента (затрудняване на дейности като обличане, писане, хранене и т.н.). Повечето рутинни неврологични прегледи включват само извършване на носопоказалечна проба (НПП), отпиване на вода, 9-НРТ, писане или рисуване. Често в практиката могат да се използват опростени скали, за да се изясни степента на тремора - липсващ, слаб, умерен или тежък (10). Други методи за изследване на треморът са акцелерометрията или поляризираната светлинна гониометрия. Тези два метода измерват обективно треперенето, но не могат да измерят атаксията, която допълнително усложнява координационните нарушения при пациентите.

Един от най-важните аспекти на треморът при МС е неговото влияние върху ежедневието на тези болни. За това е необходима по-голяма яснота върху начините на неговото повлияване, до каква степен това е възможно и колко това е ефективно.

Голяма част от информацията за лечение на тремора при МС се базира на малък брой проучвания, отворени, неконтролирани и отделни клинични случаи. В тях се разглежда и проследява ефектът от използването на препаратите: примидон, глутетимид, интратекално приложение на баклофен, изониазид. При използването на тези средства се съобщават положителни резултати. Има някои данни за добър ефект от лечението с пропранолол, етанол, карбамазепин, ондансетрон и доласетрон (7,17).

Най-честият подтип тремор не е изолира-

ният интенционен тремор или треморът на Холмс ("рубрален"), както би могло да се очаква, а груб дистален тремор на ръцете, който се среща при 18% от общата популация. Оказва се, че изолираният интенционен тремор е сравнително рядко срещан се при пациенти с МС и се среща в 6% от общата популация. Според Alusi сътр. има връзка между наличието на тремор и гизартрия (но не и на нистагъм), както и между тежестта на тремора, гизартрията, дисметрията и дисдиагохокинезията (3).

ЛЕЧЕНИЕ НА ТРЕМОРА

Двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания изучават действието на изониазид върху тремор при болни с МС. Този медикамент потиска активността на GABA-аминотрансферата и увеличава GABA в ЦНС, но не е открита връзка между степента на увеличение на GABA в гръбначно-мозъчната течност и клиничния отговор. В проучване на Vozek и сътр. изониазид е използван за лечение на тремор в дози 12 мг./кг./дн. в комбинация с бързи ацеталатори - 20 мг./кг./дн. за период от 4 седмици. Резултатите показали подобрение на постуралния (алтерниращ) тремор и подобрение по отношение на интенционния тремор (синхронната компонента) при трима пациенти, но това не е било статистически значимо. Установено било покачването на хомакарнозин и орнитин в гръбначно-мозъчната течност, което показва, че се увеличава GABA в ЦНС (5). Страничните ефекти били минимални и се понасял сравнително добре от пациентите. В друго проучване на Sabra и сътр., четирима пациенти са лекувани с изониазид за наличие на инвалидиращ акционен тремор в дози от 800 до 1200 мг./дн. Всички пациенти показали подобрение по отношение на треперенето, позволявайки по-пълноценното използване на крайниците им (11).

Един от най-ефикасните медикаменти за лечение на тремор е Propranolol. Той води до подобрене на фамилния, есенциалния тремор, но също така може да има изключително добър ефект при акционен тремор, както при Множествена склероза. Доказано е, че той намалява тежестта на треморът. Използваните дози са от 160-240 мг./дн.; може да има известен временен ефект (но не дълготраен), но няма по-сериозни проучвания в тази насока (12).

Друго често ползван медикамент е Карбамазепинът. Най-честото приложение на този медикамент е за лечение на епилепсия, остри епизоди на мания и за профилактично лечение на биполарни (манийно-депресивни) разстройства. Действието му се изразява в намаляване на електричните импулси по нервните клетки чрез подтискане и намаляване на активността и блокиране на Na канали на невроните; следователно блокира репетативните импулси, провокиращи пристъп. В проучване на Sечи и сътр. е изследван ефектът на Карбамазепин върху пациенти с церебеларен тремор. Установен е значим ефект с намаляване на тремора при всички пациенти, предимно на амплитудата. Прилагането на медикамента в дози от 400 до 600 мг./дн. има ефект, но той не е дълготраен (13,14).

За лечение на тремор при болни с МС се използва и ондансетрон. Това е антагонист на 5-НТ 3 рецепторите. Прилага се интравенозно и дори еднократно приложение води до значим ефект - намаляване на тремора и до функционално подобряване при пациентите, но не е установен ефект върху атаксията (17).

Напоследък все повече се обсъжда оперативното лечение като възможност на тежък и инвалидизиращ тремор оперативно лечение. Две са основните възможности: дълбока мозъчна стимулация (DBS) и стереотактична таламотомия. Няма достатъчно изчерпателни данни върху

дълготрайния ефект, страничните ефекти, както върху функционалното състояние на пациентите и тремора, който инвалидизира пациентите. Дълбоката мозъчна стимулация е начин да се деактивира таламуса или глобус палигус, без да се нарушава структурата на мозъка. При този метод един електрог се поставя в таламуса (това се прави при есенциален тремор и множествена склероза) или в глобус палигус (при паркинсонова болест) (17). Подават се съвсем леки електрични сигнали (като малки електрошокове) и ефектът е почти същият като при палиготомия или таламотомия, но без да се нарушават части от мозъка. Електрогът, който се използва за тази операция се поставя в мозъка от ляво и е свързан с малък кабел към устройство, наподобяващо пейсмейкър, имплантиран под кожата в горната половина на гръдния кош. Това устройство всъщност генерира електричните шокове към електрога. Предимството на метода е все пак перспективата на пациента за приложение на бъдеща терапия. Деструктивната намеса като таламотомия или палиготомия може да намали потенциалната полза от бъдещо лечение (6). Обикновено стимулаторът има ефект, ако е поставен в едната страна, рискът от усложнения се увеличава, когато са поставени двустранно. Основната цел на тази манипулация е да се осъществи в крайна сметка контрол върху тремора на засегнатия крайник. При пациенти с множествена склероза е важно да се знае, че може да се намали тремора на засеганата страна, но не се влияят проблеми като загуба на зрение, усет или сила. Електричната стимулация не лекува МС или дори не води до превенция от влошаване на заболяването. При този метод се предпочита вентро-интеромедиалното ядро (VIM), както са показали проучванията за лечение на Паркинсонова болест и Есенциален тремор. В повечето

случаи се следи честотата на тремора и се проследява състоянието след приложената стимулация. Редица проучвания обаче показват, че няма съществена разлика в ефекта между таламотомията и дълбоката мозъчна стимулация (8, 9).

Някои странични ефекти се наблюдават след оперативна намеса. Увеличава се рискът от хемипареза, гизартрия, дисфазия, когнитивни нарушения, депресия, епилептични прояви, интрацеребрална хеморагия, субдурален хематом, инфекция на мястото на проникване и провокиране на пристъп от МС. Таламотомията се свързва като цяло с по-голям риск от развитие на странични реакции в сравнение с дълбоката мозъчна стимулация. Билатерална таламотомия увеличава риска два пъти от поява на странични реакции.

Има и някои съобщения за използването на канабиноиди за лечение на тремор при пациенти с множествена склероза. Той представлява психоактивен тетрахидроканабинол ([DELTA] 9-THC); някои включват канабидиол (CBD) и канабигерол (CBG). Механизмът на действие не е напълно ясен, въпреки че канабиноидни рецептори са клонирани и са идентифицирани естествени лиганди. Според някои проучвания ниски дози могат да подобрят тремора, неговата амплитуда и действието му върху ежедневието на пациентите (4,7).

Други методи, които се използват и прилагат в практиката са електромагнитни полета, охлаждане на крайниците, физиотерапия, поставяне на специални тежести и ортози на крайниците. Електромагнитни полета са използвани при малък брой пациенти и няма по-големи наблюдения върху техния ефект. Съвсем ограничени са наблюденията върху охлаждането на край-

ниците. Резултатите са намаляване на тремора и неговата честота, след като крайниците на пациентите са потапяни в ледено-студена вода, но ефектът е твърде краткотраен - 45мин. Разработени са специални охладители, но след тяхното използване ефектът е още по-кратък - около 30мин (15). Този вид терапия се препоръчва само, ако е необходим контрол на тремор, например, при работа с компютър.

Чисто механичен метод за намаляване на тремора и неговата амплитуда е използването на тежести по крайниците под формата на белезници. Въпреки че имат известен ефект върху тремора, няма съществено подобрение по отношение на интенционния тремор, поради което не се използват широко в практиката. Основната цел на физиотерапията при пациенти с множествена склероза е подобряване на походката при наличие на атаксия (4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на тремор при пациенти с множествена склероза е изключително трудна задача и голямо предизвикателство. Известните медикаменти са не дотам ефикасни и нямат голямо значение в ежедневието в практиката. Необходими са повече изследвания в областта на патофизиологията и биохимията на тремора при МС. Единствените ефикасни и даващи надежда за подобрение методи са оперативните, но са необходими по-голям брой проучвания, съпоставящи отделните методи и проследяващи във времето ефекта им върху тремора и върху самите болни. Всички останали, предимно технически методи (физиотерапия, охлаждане, ортози и т.н.) имат единствено краткотраен ефект като тяхната основна цел е да подобрят ежедневието на пациентите.

Табл. 1 Етиологична класификация на тремор

Нормален тремор

- Нормален (физиологичен) тремор
- Усилен физиологичен тремор (напр. при възбуда, напрежение)

Патологични тремори

- Усилен физиологичен тремор (напр. хипертиреозидизъм)
- Есенциален тремор-наследствен или спорадичен
- Паркинсонова болест и други причини за паркинсонизъм
- Синдроми на дистоничен тремор
- Лекарствено индуциран или след спиране на медикамент
- Тремор при множествена склероза
- Невропатен тремор, включващ порфирия
- Тремор на Холмс (среден мозък или рубрален)
- Първичен тремор при писане и други тремори, свързани с изпълнение на различни задачи
- Първичен ортостатичен тремор
- Церебеларни тремори
- Пост-травматични тремори
- При церебро-вакуларни заболявания
- Психогенен

Адрес за кореспонденция:

Д-р Йоана Докова,
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 02 205
jdokova@abv.bg

Проф. Д-р И. Миланов, д. м. н.
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309

Address for correspondence:

J. Dokova, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/97 02 205
jdokova@abv.bg

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

ЛИТЕРАТУРА:

- Alusi S. H., Worthington J., Glickman S. and Bain P. G., A study of tremor in multiple sclerosis., Brain, 124, 4: 720-730
- Alusi S.H., Glickman S., Aziz T.Z., Bain P.G., Tremor in multiple sclerosis, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999, 66: 131-134.
- Alusi S H, Worthington J, Glickman S, Findley L J, Bain P G., Evaluation of three different ways of assessing tremor in multiple sclerosis, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68: 756-760.
- Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L., Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model, Nature, 2000, 404: 84-7.
- Bozek C. B., Kastrukoff L. F., Wright J. M., Perry T. L. and Larsen T. A., A controlled trial of isoniazid therapy for action tremor in multiple sclerosis, J. of Neurology, 2004, 234: 36-39.
- Cavallo M. A., Eleopra R., Biguzzi S. and Sarubbo S., Deep brain stimulation in the management of multiple sclerosis tremor, Neurological sciences, 2006, 27 (4): 331-334.
- Clifford DB.; Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis, Ann. Neurol., 1983, 13(6): 669-71.
- Geny C, Nguyen JP, Pollin B, Feve A, Ricolfi F, Cesaro P, Degos JD., Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation, Mov. Disord., 1996, 11(5): 489-94.
- Mathieu D., Kondziolka D., Niranjana A., Flickinger J. and Lunsford L., Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor;
- Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J., Tremor in multiple sclerosis, J. Neurol., 2007, 254(2):133-45.
- Sabra A. F., Hallett M., Sudarsky L. and Mullally W., Neurology, 1982, 32: 912-918.
- Schapiro R., Symptom management in Multiple sclerosis, Ann Neurol., 1994, 36: 1230-129.
- Sechi G. P., Zuddas D.M., Piredda M., Agnetti V., Sau G., Piras M. L., Tanca S., and Rosati G., Treatment of cerebellar tremors with carbamazepine, Neurology, 1989, 39: 1113-1119.
- Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Brescia Morra V, Orefice G, Striano S., Levitiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: an open-label pilot tolerability and efficacy study, J. Neurol., 2006, 253 (6): 762-6.
- Thompson A. J., Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2001, 71: 22-27.
- Tranchant C., Bhatia K.P., Marsden C.D., Movement disorders in Multiple sclerosis, Movement disorders, 1995, 10: 418-423.
- Wilkinson K., Tremor in Multiple sclerosis, 2006.