

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE SOCIETY

VOLUME 10

NUMBER 1

JUNE 2008



**BULGARIAN
HEADACHE
SOCIETY**



CERHALGIA



Гл. редактор: И. Миланов, София

Зам. гл. редактор: Д. Хаджиев, София

Секретар: Й. Докова, София

Редакционна колегия: Г. Бузи, Венафро

Д. Георгиев, София

Д. Гербер, Кил

Д. Напи, Рим

Д. Сандрини, Павиа

П. Стаменова, София

К. Тасорели, Павиа

Л. Чипилски, София

Д. Шоенен, Лиеш

О. Шьостаг, Трондхаим

Ст. Янчева, София

Editor-in-chief: I. Milanov, Sofia

Associate Editors: D. Hadjiev, Sofia

Secretary: Y. Dokova, Sofia

Editorial Board: G. Buzzi, Venafro

D. Georgiev, Sofia

D. Gerber, Kiel

G. Nappi, Roma

G. Sandrini, Pavia

P. Stamenova, Sofia

C. Tassorelli, Pavia

I. Tchipilski, Sofia

J. Schoenen, Liege

O. Sjaastad, Trondheim

St. Yancheva, Sofia

Техн. секретар: Й. Докова, София

Technical secretary: Y. Dokova, Sofia

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

REVIEWS

Д. Богданова, И. Миланов

D. Bogdanova, I. Milanov

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ
НА СТВОЛОВИТЕ ИНТЕРНЕВРОННИ ФУНКЦИИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ 6

NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY ON BRAINSTEM
INTERNEURON FUNCTIONS PATIENTS
WITH PRIMARY HEADACHE 6

Н. Чаушев

N. Chaushev

МИГРЕНА:
НОВИ И ТРАДИЦИОННИ ОТПРАВНИ ТОЧКИ 14

MIGRAINE:
NEW AND TRADITIONAL END-POINTS 14

А. Бозаров, Ив. Миланов

A. Bozarov, Iv. Milanov

ФАРМАКОЛОГИЧНА ПРОФИЛАКТИКА
НА ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ 19

PHARMACOLOGIC PROPHYLAXIS
OF TENSION-TYPE HEADACHE 19

Й. Докова, Д. Масларов, Ив. Миланов, Л. Георгиев

Y. Dokova, D. Maslarov, Iv. Milanov, L. Georgiev

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ
НА НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЯ ВЪПРОСНИКА
ПРИ ПАЦИЕНТИ
С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА - MSNSQ 24

VALIDATION OF THE BULGARIAN VERSION
OF NEUROPSYCHOLOGICAL QUESTIONNAIRE
IN PATIENTS WITH MULTIPLE
SCLEROSIS - MSNSQ 24

Й. Докова, Д. Масларов, Ив. Миланов, Л. Георгиев

Y. Dokova, D. Maslarov, Iv. Milanov, L. Georgiev

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ВРЪЗКА
С ИМУНОМОДУЛАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ 30

COGNITIVE IMPAIRED AND RELATION
TO IMMUNOMODULATORY TREATMENT 30

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*. Goadsby, P.J., Silberstein, 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:

Главен редактор: 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:

Editor-in-chief: 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

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА СТВОЛОВИТЕ ИНТЕРНЕВРОННИ ФУНКЦИИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ

РЕЗЮМЕ

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ
НА СТВОЛОВИТЕ ИНТЕРНЕВРОННИ ФУНКЦИИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ

Д. Богданова, И. Миланов

*СБАЛНП "Св. Наум"
Катедра по неврология - МУ, София*

Структурите на мозъчния ствол играят ключова роля в модуляцията и провеждането на болковите импулси при състояния на хронична болка, каквото е и първичното главоболие.

Смята се, че качествено нарушения на ноцицепцията се дължат на процесите на централна сензитизация (или централна свръхчувствителност към болка) на ниво задни рога на гръбначен мозък / тригеминално ядро.

Неврофизиологичните изследвания на тригеминални рефлексии разкриват абнормни промени в стволната интерневронна активност при пациенти с първично главоболие, но данните са доста противоречиви.

Целта на настоящото проучване е да се изследват различни по ниво стволни рефлексии при пациенти с различни видове първично главоболие за оценка на стволната интерневронна активност.

При 20 пациенти с мигрена без аура, 25 с хронично тензионен тип главоболие, 27 пациенти с епизодично кластърно главоболие и 20 здрави контроли бяха изследвани мигателен рефлекс, масетерен инхибиторен рефлекс и тригемино-цервикален рефлекс.

SUMMARY

NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY ON BRAINSTEM
INTERNEURON FUNCTIONS PATIENTS
WITH PRIMARY HEADACHE

D. Bogdanova, I. Milanov

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

The brainstem seems to play a key role in modulation and nociceptive sensory processing in chronic pain disorders such as in primary headache.

It was concluded that the qualitatively altered nociception was probably due to central sensitization at the level of the spinal dorsal horn/trigeminal nucleus. Neurophysiological studies on trigeminal reflexes revealed abnormalities in brainstem interneuron activity in primary headache but the results are controversial.

The aim of this study was to study the brainstem reflexes with different brainstem levels in patients with primary headache in order to evaluate the brainstem interneuron activity.

Twenty patients with migraine without aura, 25 patients with tension-type headache, 27 patients with episodic cluster headache and 20 healthy subjects were investigated using electromyographic recording of blink reflex, masseter inhibitory reflex and trigemino-cervical reflex.

In all patients groups the masseter inhibitory and trigemino-cervical reflexes were abnormal and facilitated.

The results revealed hyperexcitability of the brainstem interneurons and supported the concept of possible primary brainstem dysfunction in primary headache.

При всички групи пациенти масетерният инхибиторен и тригемино-цервикалният рефлекс бяха абнормни и фацитирани.

Резултатите разкриват свръхвъзбудимост на стволите интерневрони и подържат концепцията на първична стволова дисфункция при първично главоболие.

Ключови думи: главоболие, мозъчен ствол, тригеминални рефлекс

ВЪВЕДЕНИЕ

Смята се, че дисфункция на тригеминалният нерв и на стволите интерневрони лежат в основата на първичното главоболие (1). Чрез различните стволни инхибиторни и ексцитагорни рефлекс е възможно да се разкрие възбудимостта на пътищата, които участват в трансмисията на ноцицептивна информация на тригеминално ниво и на феномените на сензитизация при първичните главоболия, които са недостъпни за други методи на изследване (6).

В зависимост от аферентните и еферентните компоненти и нивото на включване на рефлексната гъга, стволите рефлекс биват тригемино-тригеминални, тригемино-фациални и тригемино-цервикални. Най-често изследвани до момента са тригемино-фациалния (мигателен) рефлекс и тригемино-тригеминалните рефлекс (мандибуларен рефлекс и екстероцептивната супресия на m. masseter или m.нар. масетерен инхибиторен рефлекс). Различните пътища и невронни връзки в мозъчния ствол на тези рефлекс са основа за топографската им диагностична стойност при изяви клинични симптоми или при субклинични увреди.

Целта на настоящото проучване е чрез изследване на тригеминални рефлекс да се установи участието на стволни структури при някои видове първично главоболие.

Key words: brainstem, headache, trigeminal reflexes

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Двадесет здрави доброволци (5 жени и 15 мъже, средна възраст $32,02 \pm 6,6$ години) бяха използвани за сравнение при мигателен и масетерен-инхибиторен рефлекс, а 32 здрави доброволци (17 жени и 15 мъже, средна възраст $36,5 \pm 12,2$ години) бяха използвани за тригемино-цервикален рефлекс (набрана с помощта на проф. Ишпекова, ЕМГ лаборатория на УМБАЛ "Царица Йоанна");

Бяха изследвани 27 пациенти (5 жени и 22 мъже, средна възраст 24 - 67; средно $36,9 \pm 12,6$ години) с епизодично кластерно главоболие* (ког 3.1.1 по 6) по време на кластерен период, но между пристъпите.

Бяха изследвани 22 пациенти (16 жени и 6 мъже, на възраст средно $37,14 \pm 12,80$ години) с епизодична мигрена без аура (1.1 по 6) извън пристъп.

Бяха изследвани 50 пациенти (36 жени и 14 мъже, на възраст средно $42,02 \pm 13,39$ години) с хронично тензионен тип главоболие (ХТГ) (ког 2.3 по 6). Главоболието е двустранно (при 21 пациенти) или двустранно с преобладаваща страна (при 29 пациенти).

(*Групата с кластерно главоболие беше изследвана в Италия и авторите имат писмено разрешение за използване на тези данни в собствена публикация).

Мигателен рефлекс беше предизвикван чрез повърхностни електроди разположени на разстояние 2 cm около изхода на n. supraorbitalis на повърхността на черепа и електростимулация с продължителност на стимула 0, 2 ms. Десет последователни стимула бяха подавани двустранно при пациентите с кластерно главоболие, от страна с болка при пациентите с мигрена, от страната с преобладаваща болка или от гясната страна при двустранно хронично тензионен тип главоболие и от гясната страна при здравите контроли. Отвеждано беше с повърхностни електроди двустранно по срединната линия на долния клепач и на гърба на носа. За предотвратяване на хабикуацията отделните стимули бяха подавани през интервали най-малко 40 sec. Полученият сигнал беше амплифициран, ректифициран и усреднен. Параметрите латентно време (ms) и площ ($mV \cdot ms$) на R2 и R3 бяха отчетени при интензитет 1,5 пъти рефлексния праг.

R3 компонент и площ на R2 компонент не бяха изследвани при групата с хронично тензионен тип главоболие.

При пациентите с мигрена и с кластерно главоболие беше изследвана и хабикуация на R2 и на R3 компоненти при репетитивна стимулация. Резултатите не са представени, тъй като престои публикация в друго списание.

Масетерният инхибиторен рефлекс беше отведен от m. masseter двустранно с повърхностни електроди, като пациентите бяха инструктирани да стискат зъбите си колкото е възможно най-силно до достигане на пълен интерферентен електромиографски патерн. Електростимулация с продължителност на стимула 0, 2 ms се извършваше с повърхостен електрод върху commissura labialis. Интензитета

на стимула беше 2,5 пъти над рефлексния праг. Латентното време и продължителността на супресорните периоди се измерваха от пресечната точка на ректифицирания и усреднен сигнал и линията, показваща 80% от основната активност. Оценявани бяха следните параметри - латентно време и продължителност на двата супресорни периода в ms.

Тригеминно-цервикалният рефлекс беше отвеждан двустранно от m. sternocleidomastoideus в покой с повърхностни електроди, поставени на 3 cm разстояние по дължината на мускула. Електростимулация с продължителност 0, 2 ms беше прилагана последователно двустранно върху n. supraorbitalis. Интензитета на стимулация беше 1,5 пъти над рефлексния праг, възприемано от изследваните като силно, но не болезнено усещане (около 40-60 mA). Оценявани бяха следните параметри - латентно време (ms), продължителност (ms), площ ($mV \cdot ms$) и амплитуда пик-го-пик (mV).

Масетерен инхибиторен и тригеминно-цервикален рефлекс не бяха изследвани при пациенти с кластерно главоболие.

Статистически методи: Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0 за Windows. Използвани са параметрични (ANOVA и Paired Sample T-Test) и непараметрични анализи (Man-Whitney U, Kruskal-Wallis или Wilcoxon). Камо гранична стойност за равнището на значимост се приема $p < 0,05$, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност.

РЕЗУЛТАТИ

Тригеминно-фациален (мигателен) рефлекс:

Неврофизиологичните данни са представени в Таблица 1.

Таблица 1

Неврофизиологични параметри на мигателния рефлекс - изследване на конвенционални параметри (* $p < 0.05$ в сравнение с контролна група). (+ При пациентите с хронично тензионен тип главоболие е оценявана страната с преобладаваща болка или дясна страна при двустранно главоболие).

	Латентно време R1 (ms)	Латентно време R2 (ms)	Площ R2 (mV*ms)	Латентно време R3 (ms)	Площ R3 (mV*ms)
Контролна група (дясна страна)	10,4	32,0	2,01	80,0	2,14
SD	0,7	3,9	0,6	6,1	0,62
Мигрена без аура (страна с болка)	10,4	32,6	2,0	76,7	1,4
SD	0,8	3,2	0,54	5,8	0,77
Кластерно главоболие-страна с болка	10,6	35,1	1,82	71,3*	2,6*
SD	1,0	5,6	0,56	8,3	0,15
Кластерно главоболие-страна без болка	10,6	34,3	1,72	70,6*	2,8*
SD	0,8	4,6	0,43	7,1	0,3
Хронично тензионен тип главоболие+	10,01	31,39	-	-	-
SD	0,92	2,45	1,88		

При всички изследвани след супраорбитална електростимулация бяха отведени R1 и R2 компоненти, R3 компонент беше отведен: при 13 от здравите контроли (65%), при 15 от пациентите с мигрена (68,1%) и при 22 от пациентите с кластерно главоболие (79%).

При групата с кластерно главоболие латентните времена на R3 са значително по-къси и площта е значително по-голяма двустранно, в сравнение с останалите изследвани групи.

Не се установяват значими разлики в останалите параметри между двете страни на тялото между групите.

Тригеминно-тригеминален (масетерен инхибиторен) рефлекс:

Неврофизиологичните данни са представени в Таблица 2.

Таблица 2

Неврофизиологични данни за масетерен инхибиторен рефлекс.

	Страна с болка				Страна без болка			
	ES1		ES2		ES1		ES2	
	латентно време (ms)	продължителност (ms)	латентно време (ms)	продължителност (ms)	латентно време (ms)	продължителност (ms)	латентно време (ms)	продължителност (ms)
Контролна група	11,83	19,43	47,79	32,88	10,51	20,37	47,48	33,45
SD	3,30	2,74	10,04	8,73	2,77	3,86	10,69	9,63
Мигрена	13,30	17,79	45,98	24,37*	13,35	18,51	45,33	29,02
SD	5,31	13,89	9,95	10,74	4,62	12,36	10,02	12,73
ХТГ (разлика Л-Д)	16,35*	18,24	48,33	22,59*	16,99*	16,80	45,42	30,94
SD	5,45	7,59	10,05	11,27	6,45	6,12	10,39	13,76
ХТГ (Л=Д)	14,00	15,19	49,03	22,50*	13,15	16,47	48,35	25,95*
SD	6,29	4,53	11,83	9,99	5,67	4,48	10,28	9,46

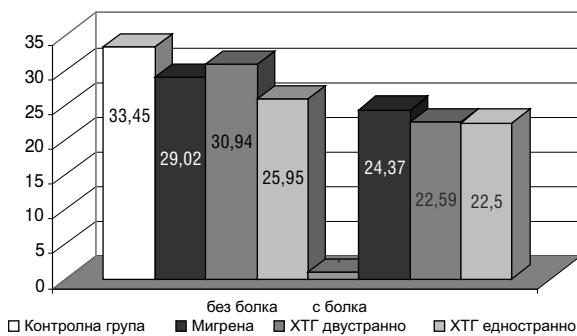
При десностранна стимулация на *comissura labialis* се предизвиква двустранен отговор при всички *здрави контроли*.

При пациентите с *мигрена* параметрите за ES1 не се различават от тези при контролната група. По отношение на ES2 се установяват редица промени: при 7 пациенти ES2 липсва. При останалите 11 пациенти ES2 се получава със скъсена продължителност (или е редуцирана)

двустранно, като на страната на главоболието редуцията на ES2 е по-силна (Фигура 2), в сравнение със страната без главоболие.

При пациентите с *хронично тензионен тип главоболие* се установява удължено латентно време за ES1 двустранно, което е статистически значимо при пациентите с преобладаваща страна на главоболието по отношение на контролната група, така и по отношение на пациен-

тите с мигрена. По отношение на ES2 се установяват редица промени: при 3 пациенти ES2 липсва, при останалите е редуцирана двустранно. При подгрупата *пациенти с преобладаваща страна* на главоболието тази редукцията е статистически значима на страната с болка (Фигура 1), в сравнение с контролната група. При пациенти с *двустранно главоболие* без преобладаваща страна редукцията на ES2 е двустранна и статистически значима.



Фигура 1

Продължителност на ES2 на масетерен инхибиторен рефлекс - сравнение между групите пациенти с главоболие и контролна група здрави.

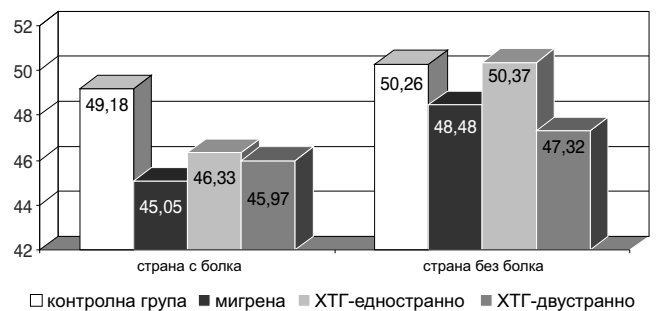
Не се установяват значими разлики в останалите параметри на ES1 и ES2 между двете страни на тялото между групите.

Тригемино-цервикален рефлекс при пациенти с първично главоболие:

Неврофизиологичните данни са представени в Таблица 3.

При стимулация на n. supraorbitalis се предизвиква двустранен тригемино-цервикален отговор при всички здрави контроли.

При групата пациенти с *мигрена* тригемино-цервикалният рефлекс на страната на главоболието е със скъсено начално латентно време (Фигура 2), в сравнение с това от страната без главоболие и със здравите контроли.



Фигура 2

Тригемино-цервикален рефлекс при пациенти с главоболие - двустранно сравнение на латентното време на рефлекса по групи

При групата пациенти с хронично тензионен тип главоболие, преобладаващо едностранно, отговорът на страната с по-силно изразено главоболие е със скъсено начално латентно време (Фигура 2), без съществена разлика между пациентите с мигрена и пациентите с тензионен тип главоболие. При групата пациенти с *двустранно хронично тензионен тип главоболие* рефлексът е със скъсено начално латентно време двустранно (Фигура 2).

Таблица 3

Параметри на тригемино-цервикалният рефлекс при пациенти с главоболие (електростимулация на n. supraorbitalis dextra)

	N	латентност ms	продължителност ms	амплитуда mV	площ mV*ms	латентност ms	продължителност ms	амплитуда mV	площ mV*ms
Здрави контроли	21	49,18	61,93	0,45	3,55	50,26	59,95	0,35	3,95
SD		4,529	2,54	0,25	2,08	5,03	23,49	0,21	1,46
Мигрена	23	45,05*	43,40	0,23	2,40	48,48	43,59	0,32	3,60
SD		3,75	4,99	0,08	0,42	3,86	4,067	0,16	1,27
ХТГ Л>Д	29	46,33*	65,36	0,29	1,74	50,37	46,16	0,29	2,29
SD		2,73	2,57	0,18	1,18	2,59	20,79	0,10	1,89
ХТГ Л=Д	19	45,97*	45,88	0,32	2,20	47,32*	42,49	20,67	2,23
SD		2,26	1,79	0,24	0,60	2,47	6,86	2,87	0,64

Не се установяват значими разлики в останалите параметри на отговора между двете страни на тялото и между групите. Обсъждане:

Повечето от съвременните неврофизиологични изследвания при главоболие се фокусират върху пътищата роstralно от връзката между гръбначния и продълговатия мозък, като тригемино-тригеминалният, тригемино-фациалния и тригемино-цервикалният рефлекс. Докато има доста проучвания върху някои методици - като конвенционален мигателен рефлекс, екстероцептивна супресия на *m. temporalis*, то единични са проучванията върху феномен на хабитуация, масетерен инхибиторен рефлекс и тригемино-цервикален рефлекс.

По отношение на мигателния рефлекс при главоболие интерес представляват компонентите R2 и R3, тъй като се явяват функция на структури, участващи в патогенезата на главоболието, и имат ноцицептивен характер (7). Проведени са много проучвания до момента при пациенти с мигрена и при повечето от тях латентните времена на отделните компоненти при стандартна стимулация са в норма (11). По отношение на R3 находките са много интересни. Извън пристъп е установен нисък праг на получаване на R3 при пациенти с мигрена със и без аура, а по време на пристъп площта на R3 е увеличена (2). Такава повишена тригеминална възбудимост вероятно се предизвиква от централни механизми, а не от периферна сензитизация на менингеалните рецептори (2).

Нашето неврофизиологично проучване потвърждава липсата на съществена абнормност на параметрите на конвенционалния мигателния рефлекс при първично главоболие. Според нашите данни обаче, латентното време на R3 отговора при пациентите с кластерно главоболие е скъсено, а площта на отговора е по-голяма двустранно. Резултати-

те кореспондират с установените скъсени латентни времена на стволите рефлекс при пациенти с първично главоболие (8, 9) и подкрепят идеята за централна тригеминална свръхвъзбудимост или за намалена активност на инхибиторните стволови интернеурони при кластерно главоболие. За съжаление, диагностичната стойност на тази находка се ограничава от факта, че R3 компонент са получава само при част от изследваните индивиди.

Освен с конвенционалните параметри, като латентност, амплитуда и площ, R2 и R3 компоненти на мигателния рефлекс се характеризират и с явлението хабитуация или намаляване на големината на отговора при репетитивна стимулация, което дава информация както за периферните, така и за централните невронни функции (7). Предишни проучвания и с други неврофизиологични методи показват дефицит или липса на феномените на хабитуация при мигрена (3). При използване на новата техника за получаване на ноцицептивен мигателен рефлекс, се съобщава за значим дефицит на хабитуацията на R2 при мигрена извън пристъп, което се нормализира по време на пристъп (7). Дефицитът на хабитуация извън пристъп може да се дължи на фацилитация на тригеминалните ноцицептивни кръгове и абнормна модуляция от страна на централните серотонинергични пътища, или пък да се обясни с дисфункция на моноаминергичните системи в мозъчния ствол (2, 3). Данни за хабитуация на мигателния рефлекс в настоящото проучване не са представени.

При изследване на *масетерен инхибиторен рефлекс* в нашето проучване втората фаза на супресия на мускулната активност ES2 при всички пациенти с главоболие е с намалена продължителност, т.е. е редуцирана. Смята се,

че периодите на екстероцептивна супресия на гъвкателни мускули, в частност масетерният инхибиторен рефлекс, се регулират от активността на антиноцицептивната система, като промяна в рефлекса отразява абнормна антиноцицептивна функция (5). Първи Schoenen и съавт. (12) съобщават за редуция на ES2 при пациенти с хронично тензионен тип главоболие и предполагат, че това отразява дефицит на активацията или ексцесивна инхибиция на понтобулбарните инхибиторни интерневрони, които са под променена лимбична модуляция. За пръв път с неврофизиологичен метод се доказват централни механизми за заболяване, считано до този момент за чисто периферно. Въпреки, че някои автори получават нормални данни (14), обобщените резултати показват редуция на ES2 в повече от 80 % от всички изследвани до момента пациенти с хронично тензионен тип главоболие (1). При мигрена, обаче, резултатите са противоречиви - някои автори намират нормална (12), други скъсена (12), а трети дори удължена продължителност на ES2 (4). При нашите пациенти с мигрена извън пристъп ES2 е скъсена или дори липсва. Допълнителни изследвания са нужни, за да се прецени категорично дали ES2 по време и извън пристъп се различават по същество и да се уточни характера на промените при мигрена.

Колкото до удълженото латентно време на първата фаза на супресия ES1 при групата с хронично тензионен тип главоболие, най-вероятно то отразява темпорална дисперсия на входните импулси от тригеминалните аференти към цервикалните мотоневрони по хода им в ствола и всъщност е потвърждение на влиянието на периферни фактори при тензионния тип главоболие.

При изследване на *тригемино-цервикален рефлекс* при изследваните пациенти с главоболие рефлексът е абнормен и със скъсено латентно

време, в сравнение с контролната група здрави. В предишно наше проучване, при други групи пациенти с главоболие, ние получаваме подобни на сегашните резултати (8). Подобни са и данните на Nardone и съавт. (9 и 10), които намират абнормности по отношение на латентност и големина на отговора при пациенти с мигрена (9) и при пациенти с хронично тензионен тип главоболие (10). Serrao и съавт. (13), при изследване на пациенти с мигрена не намират промени в латентното време и в амплитудата, но установяват засилен цикъл на възстановяване на рефлекса. Освен в споменаните проучвания, тригемино-цервикален рефлекс не е изследван при пациенти с главоболие. Скъсяването на латентното време при триге-мино-цервикалния рефлекс, както и намалената продължителност на ES2 на масетерния инхибиторен рефлекс предполагат намаление на инхибиторната активност на стволните интерневрони и при двата вида първично главоболие - мигрена и тензионен тип.

Интересна находка е, че при предимно едностранно главоболие, изследваните стволни рефлекс са променени на страната с главоболие, а при двустранно тензионен тип главоболие рефлексите се променени двустранно. Можем да предположим, че тези разлики отразяват участие и на периферни механизми, докато еднаквият патерн на абнормност при мигрена и при тензионен тип главоболие отразява обща дисфункция в ендогенния контрол на болката на надстволово ниво.

В заключение проведеното неврофизиологично проучване върху тригеминални рефлекс поддържа концепцията за първична стволова дисфункция и централна свръхвъзбудимост на тригеминалните пътища при пациенти с различни видове първично главоболие - мигрена без аура, кластерно и хронично тензионен тип главоболие. Различните по

степен абнормности при различните видове главо-болие позволяват диференциране на групите пациенти и помагат за диагностичното им уточняване.

Резултатите са получени с помощта на лесно приложим конвенционален неврофизиологичен метод, който може да се препоръча за рутинно въвеждане в практиката.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Десислава Богданова,
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България

Address for correspondence:

Desislava Bogdanova, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria

ЛИТЕРАТУРА:

- Cecchini, A. Proietti, Sandrini, G., Fokin, Iv., Moglia, A., Nappi, G. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia*, 2003, 23 (s1), 33-41.
- de Tommaso, M., Guido, M., Libro, G., Scirucchio, V., Puca, F. Zolmitriptan reverses blink reflex changes induced during the migraine attack in humans. *Neurosci Lett*, 2000, 289(1), 57-60.
- Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., Schoenen, J. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain*, 2007, 130(Pt 3), 765-770.
- Ebinger F. Exteroceptive suppression of masseter muscle activity in juvenile migraineurs. *Cephalalgia*, 2006, 26(6), 722-730.
- Ellrich, J. Trigeminal nociceptive reflexes. *Mov Disord* 2002, 17 suppl.2, 41-44.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia*, 2003, 24 (Suppl.1), 1-136.
- Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H., Kaube, H. Abnormal habituation of "nociceptive" blink reflex in migraine-evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia*, 2003, 23(8), 814-819.
- Milanov, I. and Bogdanova, D. Trigemino-cervical reflex in patients with headache. *Cephalalgia*, 2003, 23 (1), 35-38.
- Nardone, R., Tezzon, F. Short latency trigemino-sternocleidomastoid response in patients with migraine. *J Neurol.*, 2003, 250(6), 725-732.
- Nardone, R., Tezzon, F. The trigemino-cervical reflex in tension-type headache. *Eur J Neurol*, 2003, 10(3), 307-312.
- Sand, T. and Zwart, J.A. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. *Cephalalgia*, 1994, 14, 447-450.
- Schoenen, J., Jamart, B., Gerard, P., Lenarduzzi, P., Delwaide, P.J. Exteroceptive suppression of temporalis activity in chronic headache. *Neurology*, 1987, 37, 1834-1836.
- Serrao, M., Perrotta, A., Bartolo, M. Enhanced recovery cycle of trigemino-cervical-spinal reflexes in migraine during the pain-free period. *Headache*, 2005, 45(8), 1061-1068
- Zwart, J. and Sand, T. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: a blind study of tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. *Headache*, 1995, 35, 338-343.

МИГРЕНА: НОВИ И ТРАДИЦИОННИ ОТПРАВНИ ТОЧКИ

РЕЗЮМЕ

МИГРЕНА: НОВИ И ТРАДИЦИОННИ ОТПРАВНИ ТОЧКИ

Н. Чаушев

*СБАЛНП "Св. Наум"
Клиника за болката*

Мигрената ограничава ежедневните дейности. При поява на пристъп на много пациенти се налага да преустановят работа и да се приберат в къщи; тези от тях, които въпреки всичко остават на работното място, съобщават за значително намалена работоспособност (19,15). Семейните и обществените задължения също се нарушават (12). В клиничната практика е важно да разполагаме с инструмент, с който да можем да оценим степенята на функционално нарушение. Това ще даде по-реална представа за тежестта на заболяването и влиянието върху качеството на живот на пациента; ще подобри комуникацията между лекар и пациент, и ще подпомогне правилния избор на лечение.

Ключови думи: влияние, ежедневни дейности, мигрена, функционално нарушение, качество на живот, работоспособност

SUMMARY

MIGRAINE: NEW AND TRADITIONAL END-POINTS

Chaushev N.

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

Migraine impairs everyday activity. During an attack some patients have to stop work and go home if a migraine attack occurs; most who remain at work report reduced efficiency. Activities outside work are also impaired. In clinical practice it is important to have an instrument for assessment of functional impairment. This will give a real picture of the headache severity and the impact on quality of life of the patient; will improve the connection between physician and patient and the correct choice of treatment.

Key words: disability, everyday activity, functional impairment, impact, migraine, quality of life

ВЪВЕДЕНИЕ

Мигрената е често срещано, епизодично, инвалидизиращо неврологично заболяване, което оказва влияние на ежедневната активност и работоспособност. Цифровото измерение на силата, продължителността и честотата на пристъпите се използва традиционно за оценка на ефективността от лечението при мигрена и други първични главоболия. Но според по-нови клинични и терапевтични упътвания, главната цел на симптоматичното и профилактичното лечение е да се намали глобалното влияние на главоболието върху живота на пациента. Някои стандартизирани инструменти (под формата на въпросници) за оценка на неработоспособността и качеството на живот се оказаха доста надеждни и чувствителни методи. Предстои утвърждаване на подобни тестове и в нашата страна.

Мигрената е хетерогенно заболяване (16). Силата на болката и придружаващите симптоми варира при отделните пристъпи, от леко главоболие без функционално нарушение, до агонизираща болка с пълна прострация, продължаваща няколко дни. Честотата на пристъпите може да бъде между 1 на година, до няколко на месец (16).

МИГРЕНА И НЕРАБОТОСПОСОБНОСТ

Мигрената води до висока степен на временна неработоспособност (11) и оказва значително влияние върху качеството на живот на болните. Проучвания в Северна Америка, Европа и Япония показват еднозначно, че около 75% от хората с мигрена имат намалена способност да функционират по време на пристъп (12). Повече от една трета съобщават за тежка увреда и нужда от почивка на легло (17), която може да продължи от няколко часа до няколко дни, като през това време болния е инвалидизиран. Ограничението "наложено" от мигрената, може да засегне учебна дейност, служебна работа,

домашна работа, социални и семейни задължения. Болните с мигрена пропускат приблизително 4.4 работни дни годишно и още поне 12 дни са с намалена работоспособност поради главоболие (17). Децата с главоболие пропускат респективно 7.8 учебни дни годишно (1). В допълнение, 90% от пациентите съобщават, че отлагат домашната си работа по време на пристъп и 54% съобщават, че мигрената засяга връзките със семейството и приятелите (3).

ТРАДИЦИОННИ ПОКАЗАТЕЛИ

Традиционните показатели за оценка на ефекта от лечението на мигрената са: сила на болката, продължителност и честота на пристъпите, придружаващи симптоми. Тази информация обикновено се извлича от разказа на пациента при снемане на анамнезата, но щателно попълнен от болния дневник за главоболието би ни дал и ценна информация за ефекта от лечението. Представянето на фармацевтичния пазар на високо ефективните триптани доведе до необходимостта от нови показатели за целите на клиничните проучвания (8): "спиране на болката в рамките на 2 часа", "намаляване на главоболието от силно или умерено до леко или липсващо в рамките на 2 часа", време за постигане на "смислено за пациента облекчение" и др. Главоболието е най-съществената черта на мигрената, но поради субективния си характер не може да даде цялостна представа за тежестта на заболяването. Необходимо е да се обърне внимание и на други фактори. Качеството на живот (Health Related Quality of Life) и степенята на неработоспособност са новите показатели за оценка на тежестта на мигрената (7). Те помагат на лекаря да добие по-добра представа за тежестта на главоболието, необходимостта от адекватно лечение и последваща профилактика (14). Степенята на неработоспособност, като показател за ефекта от лечението, е представен за пръв път от

Международното гружество по главоболие (IHS - 2000) (8). Тя е оценена по 4-степенна скала (от 0 - за нормално функциониране, до 3 - за тежко нарушение на ежедневните дейности и нужда от почивка на легло). Но за оценка на това функционално нарушение в клиничната практика е необходимо наличие на надежден инструмент за измерване. Тази необходимост идва и от новия "степенен подход" (на мястото на "стъпковия") в лечението на мигренозно болните. Степенния подход базира избора на лечение според предварителна оценка на тежестта на заболяването. Така пациента получава терапия според индивидуалните нужди и степента на неработоспособност. Например при лека до умерена степен, мигрената може да се лекува ефективно с НСПВС, самостоятелно или в комбинация. При пациенти с умерена или тежка степен на увреда могат да се приложат и специфични медикаменти като триптани или дихидроергозамин. Така всеки пациент веднага получава адекватно лечение.

Традиционната цел на профилактичното лечение на мигрената е да се намали честотата и силата на пристъпите; препоръчва се и употребата на "дневник за главоболието". Значение има и до колко се употребяват симптоматични медикаменти (особено при злоупотреба) и наличие на странични ефекти (8).

НОВИ ПОКАЗАТЕЛИ

Напоследък вниманието се фокусира на глобалното влияние на главоболието върху живота на пациента. Посочва се, че първичните главоболия понижават качеството на живот (18) и нарушават ежедневните дейности, както на работното място, така и в семейната/социалната сфера (10). Възникна предположение, че традиционните показатели може да не оценяват точно ефектите от даваното лечение и да не отговарят напълно на реалните нужди на пациента. Американското гружество по

главоболие (AAN), наскоро представи показателя "възстановяване на нормалните функции" като една от първите цели на симптоматичното лечение (13). Това предложение се подкрепя от серия проучвания. Пациенти които третират пристъпите си със суматриптан за 3 или 6 месеца, съобщават за подобро качество на живот, измерено с генерични (SF-36) или специфични за мигрена въпросници (Migraine Specific Quality of Life - MSQ) (9). Пациенти взели ризатриптан са с подобро благополучие и функциониране по време на пристъпите (измерено с 24-hour Migraine Specific QOL) (6). Ефективността на триптаните е показана и с намалената загуба на работно време в службата и извън нея, както и в намалената употреба на здравни услуги (2).

Според указанията на Американското гружество по главоболие (ANN) (13), целта на профилактичното лечение на мигрената е подобряване качеството на живот на пациента. Все още са сравнително малко изследванията в това направление. В някои италиански проучвания се посочва подобряване на ежедневното функциониране и благополучие на пациенти приемащи медикаменти за профилактика (4). За оценка на тези аспекти са използвани широко разпространения SF-36 и италианската версия на MIDAS (Migraine Disability Assessment).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тук можем да обобщим, че в световен мащаб все повече се възприема идеята за по-глобална оценка на влиянието на главоболието и ефекта от лечението; използване на методи, които са по-ориентирани към самия пациент в сравнение с традиционните. Намалената работоспособност и подобреното качество на живот на пациента се представят като главни цели при лечение на мигрената. В литературата се появиха данни посочващи, че някои тестове за оценка на тези параметри, са чувствителни и

спрямо ефектите от медикаментозното лечение. Степенния подход (според степента на функционално нарушение) замени стъпковия в подбора на лечение, но той изисква и нови методи за измерване. Предстои по-нататъшно утвърждаване на подобни скали за оценка и в нашата страна. Мигрената все още е недостатъчно добре разбрано, диагностицирано и лекувано неврологично заболяване, а оказва огромно влияние върху живота на болния. Наличието на надеждни методи за оценка на това влияние ще подобри връзката лекар-пациент, а от там и правилния избор на лечение, качеството на живот и ежедневните дейности на пациента.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Нино Чаушев,
СБАЛНП "Св. Наум"
Клиника за болката
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence:

Chaushev N, MD
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113
Sofia, Bulgaria
e-mail: ninochaushev@yahoo.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.
1. Abu-Arefeh I, Russel G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994; 309:765-9
2. Bussone G, DAmico D, et al (2002) Restoring migraine sufferers ability to function normally: a comparison of rizatriptan and other triptans in randomized trials. *Eur Neurol* 48:172-177
3. Clarke CE, Mac Millan L, Sondhi S, et al Economic and social impact of migraine. *Q J Med* 1996; 89:77-84
4. DAmico D, Frediani F, Usai S, Solari A, Bussone G et al. (2003) Changes in disability and in quality of life scores in migraine patients after prophylaxis. *Cephalalgia* 23:745-746 (abstract)
5. DAmico D, Usai S, Grazi L, Solari A, Bussone G (2004) The

impact of primery headaches on patients lives: Italian experience with the MIDAS and the SF-36 questionnaires. *Headache Care* 1:123-128

6. Dasbach EJ, Santanello NC, Kramer MS et al. (2000) Work and productivity loss in the rizatriptan multiple attack study. *Cephalalgia* 20:830-834
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346:257-68
8. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee (2000) Guidelines for controlled trials of drugs in migraine; second edsecond edition. *Cephalalgia* 20:765-786
9. Jhingram P, Cady RK et al. (1996) Improvements in health-related quality of life with sumatriptan treatment for migraine. *J Fam Pract* 42:36-42
10. Lipton RB, Goadsby PJ, Stewart WF Migraine diagnosis and assessment of disability. *Rev Contemp Pharmacother* 11:63-73
11. Lipton RB, Silberstein S. Why study the comorbidity of migraine? *Neurology* 1994; 44:4
12. Pryse-Phillips W, Fridlay H, Tugwell P, Edmeads J, Murray TJ, Nelson RF (1992) Canadian population survey on the clinical, epidemiologic and societal impact of migraine and tension type headache. *Can J Neurol Sci* 19:333-3399.
13. Silberstein SD (2000) Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine hadache: report on the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55:754-76228.
14. Slater ND, Lipton RB, Stewart WF, et al. Doctor-patient communication about migraine disability (abstract). *Neurology* 1999; 52: A47016.
15. Stewart WF, Lipton RB, Simon D (1996) Work-related disability: results from the American migraine study. *Cephalalgia* 16(4):215
16. Stewart WF, Shechter A, Lipton RB. Migraine heterogeneity: disability, pain intensity and attack frequency and duration. *Neurology* 1994. 44 Suppl. 4 :S24-39
17. Stewart S, Shechter A, Lipton RB. Prevalence of migraine headache in the US: relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *Neurology* 1994; 44:24-39
18. Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ et al. (2000) The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology* 55:624-629
19. Von Korff MR, Stewart WF, Simon DJ, Lipton RB (1998) Migraine and reduced work performance. A population- based diary study. *Neurology* 50: 1741-1745

ФАРМАКОЛОГИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ**РЕЗЮМЕ****ФАРМАКОЛОГИЧНА ПРОФИЛАКТИКА
НА ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ***Андрей Бозаров, Иван Миланов**СБАЛНП "Св. Наум"*

Тензионният тип главоболие (ТТГ) е най-честото главоболие сред населението и вероятно причинява високи социалноикономически загуби за обществото. Профилактичното лечение на тензионния тип главоболие е показано, когато пристъпите от главоболие са чести, продължителни, интензивни или водят до значителна инвалидизация на пациента. То трябва да се насочи към постигане на следните цели: 1) Намаление на честотата, интензивната и продължителността на пристъпите от главоболие; 2) Увеличаване на ефективността на терапията по време на пристъп; 3) Подобряване на общото функциониране на пациента и намаляване на неговата инвалидизация. Профилактична терапия е показана при пациентите с хронично тензионен тип главоболие, както и при повечето пациенти с често епизодично тензионен тип главоболие. Трицикличните антидепресанти (ТСАс) са медикаментите на първи избор за профилактика на ТТГ, като amitriptyline е най-често използвания от тях. Веднъж достигната, ефективната доза на ТСАс се приема за 3 до 6 месеца. Основните нежелани реакции при терапевтични дози на

SUMMARY**PHARMACOLOGIC PROPHYLAXIS
OF TENSION-TYPE HEADACHE***Andrey Bozarov, Ivan Milanov**University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Tension-type headache (TTH) is the most frequent headache in the population, probably with a significant socio-economic impact. Prophylactic treatment of TTH is indicated if the attacks are frequent, long lasting, severe or are associated with a significant patient disability. The goals of preventive headache therapy are the following: 1) To reduce attack frequency, severity, and duration; 2) To improve treatment efficacy of headache attacks; and 3) To improve overall patient function and reduce disability.

Preventive treatment is indicated for most patients with chronic tension-type headache, and for many patients with frequent episodic TTH. Tricyclic antidepressants (TCAs), particularly amitriptyline, are the first choice for preventive treatment. Once reached, the effective dose of TCAs is recommended for a continuous intake of 3 to 6 months. Adverse reactions of TCAs include sedation, tachyarrhythmia, urine retention, and weight gain. Other agents have been also studied for TTH prophylaxis, and given the available data from clinical trials, heterocyclic antidepressants (mirtazapine and venlafaxine) and anticonvulsants (valproate, gabapentin and topiramate) emerge as effective alternatives to TCAs. Adverse reactions of heterocyclics include dizziness, sedation, weight gain, hypercholesterolemia, epigastral discomfort,

амитриптилина, които определят прага на поносимост на този медикамент са: 1) седация; 2) тахикардия и ретенция на урина (антихолинергична активност) и 3) увеличение на телесното тегло. Изследвани са и групи медикаменти за профилактика на ТТГ. На базата на наличните данни от клинични изпитвания хетероцикличните антидепресанти (mirtazapine и venlafaxine) и антиконвулсантите (valproate, gabapentin и topiramate) се очертават като алтернатива на TCAs. Нежеланите реакции на хетероцикличните антидепресанти включват замаяност, седация, покачване на телесното тегло, хиперхолестеролемия, епигастрален дискомфорт, агитация и инсомния, а тези на антиконвулсантите - седация и мускулна слабост. Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) са неефективни за профилактика на ТТГ при пациенти, които нямат

Тензионният тип главоболие (ТТГ) е най-честото главоболие сред населението. Епизодичното тензионен тип главоболие има средна честота за двата пола приблизително от 80 %, а хроничното ТТГ има честота от 12 до 40%, като то е по-често при жените (1). Поради високата честота на двата субтипа на ТТГ, както и поради високите социално-икономически загуби, които ТТГ вероятно причинява, авторите на тази публикация са си поставили за цел да направят кратък обзор на терапевтичните подходи, които се препоръчват за ефективна медикаментозна профилактика на ТТГ и са доказани чрез проспективни изпитвания и/или мета-анализи.

ПОКАЗАНИЯ ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА ТТГ

По принцип профилактиката на главоболието е показана, когато пристъпите

agitation, and insomnia, whereas the effects of anticonvulsants are limited to sedation and muscle weakness. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are not effective when used for prophylaxis of TTH in patients with no depression.

са често, продължителни, интензивни или главоболието води до значителна инвалидизация на пациента. Конкретно при ТТГ, както честото епизодично тензионен тип главоболие, така и хроничното тензионен тип главоболие могат да предизвикват значителна инвалидизация (1). Ето защо при пациентите с хронично ТТГ и при голяма част от пациентите с често епизодично ТТГ е показана профилактична терапия (2,4). Превантивната терапия е също така подходяща в случаите, когато лечението на пристъпите от главоболие е неефективно, води до нежелани реакции или свръхупотреба на медикаменти, или когато има противопоказания от страна на пациента (2).

Фармакологичната профилактична терапия на ТТГ трябва да се насочи към постигане на следните цели (2,4):

- Намалена честота, интензитет и продължителност на пристъпите от главоболие.
- Увеличавана ефективност на терапията по време на пристъп.
- Подобрено общо функциониране на пациента и намалена инвалидизация.

ФАРМАКОЛОГИЧНИ ГРУПИ ИЗПОЛВАНИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКАТА НА ТТГ

1. ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ (TCAS)

Трицикличните антидепресанти са медикаментите на първи избор за профилактика на ТТГ, като amitriptyline е най-често използвания от тях (1,4). Ефективността на amitriptyline е доказана в няколко контролирани клинични изпитвания. Едно от тях е публикуваното през 1996 г. от J. Vendsten и съвм. (4) двойно слепо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, в което 34 пациента са били рандомизирани в три групи. Целта на това проучване е била да се изследва ефективността на amitriptyline и citalopram върху дневната продължителност и интензитета на главоболието при пациенти с хронично ТТГ и без депресия. На пациентите от всяка група е била назначена 32-седмична терапия, съответно с amitriptyline (75 mg/ден), citalopram (20 mg/ден) или плацебо. Citalopram принадлежи към групата на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs). В сравнение с плацебо, лечението с amitriptyline на 32-та седмица е било свързано със статистически значимо намаление от 30% на произведението от дневната продължителност и интензитет на главоболието ($p = 0.002$). Лечението с citalopram не е имало статистически значим ефект ($p = 0.68$) върху този показател (4). Допълнителни доказателства за ефективността на TCAs при хронично ТТГ се представят и в

един мета-анализ, публикуван през 2005 г. от Р. Моја и съвм. Получените данни показват, че различни TCAs намаляват продължителността на пристъпа от главоболие средно с 1.26 часа на ден, докато изследваните представители на SSRIs не са имали статистически значим ефект (8).

В централната нервна система (ЦНС) TCAs инхибират обратното захващане на серотонина и норадреналина в пресинаптичната мембрана, като по този начин увеличават концентрацията на тези невротрансмитери в синапса. Липсата на ефект на SSRIs подкрепя теорията, че увеличените нива на норадреналина в ЦНС са потенциалният механизъм, отговорен за намалената честота и продължителност на пристъпите от главоболие при ТТГ. Amitriptyline, също така увеличава прага на акционния потенциал в рецепторите намиращи се в перикраниалната мускулатура, което от своя страна намалява аферентните ноцицептивни импулси и до последващо потискане на централната болкова сензитизация. Този периферен ефект вероятно потенцира ефективността на amitriptyline при лечението на ТТГ (3,4). Vendsten и съвм. (4) препоръчват използването на amitriptyline при пациенти с често епизодично ТТГ или хронично ТТГ. Изключенията засягат пациентите, които имат затлъстяване, биполарно афективно разстройство или миокардни проводни нарушения (AV блок и удължен QTc интервал). Авторите препоръчват лечението с amitriptyline да започва с дози от 10 - 12.5 mg/вечер. В последствие дозата се титрира с 10 - 12.5 mg нагоре всеки две-три седмици, до постигане на оптимален ефект, до достигане на прага на поносимост или до максималната терапевтична доза на amitriptyline от 100 - 125 mg/дневно.

Основните нежелани реакции при терапевтични дози на amitriptyline са: 1) сегация; 2) тахиаритмия и ретенция на урина (антихолинергична активност) и 3) увеличено телесно тегло (5). В този смисъл като алтернатива на amitriptyline се препоръчва protriptyline, който няма седращ ефект и не води до покачване на теглото. Този медикамент обаче има слабо стимулиращо действие върху ЦНС. Това ограничава използването му при пациенти с тревожност и паническо разстройство поради увеличен риск от влошаване на тези психози. Приемът на protriptyline започва с 5 mg/сутрин, като дозата се покачва с 5 mg всяка седмица до постигане на таргетна доза от 20 mg/дневно, всяка сутрин. Друг представител на TCAs, който е ефективен при профилактика на ТТГ е nortriptyline. Този медикамент е с по-слаб потенциал по отношение на сегацията и покачването на телесното тегло от amitriptyline и има по-малка антихолинергична активност. При постигане на профилактичен ефект при лечение с трицикличните антидепресанти се препоръчва непрекъснат прием на ефективната доза от 3 до 6 месеца (4, 5).

2. АНТИКОНВУЛСАНТИ

Това са медикаментите на втори избор при профилактиката на ТТГ. Тези, които са доказано ефективни са valproate, topiramate и gabapentine. Прилагането на 1000 до 2000 mg valproate дневно в продължение на няколко месеца има добър ефект (1). Директно доказателство за ползите от gabapentine при профилактика на ТТГ са данните от едно мултицентрово, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, публикувано през 2003 г. (10). В него са взели участие 133 пациента с ежедневна хронично ТТГ, разпределени в две групи. Лечението с 2400 mg gabapentine е било свързано с по-изразено намаляване броя на

дните без главоболие в сравнение с групата приемала плацебо ($p=0.0005$) (10). В едно отворено (open label) изпитване на topiramate при 51 участници, се съобщава за значително намалена честота на пристъпите от главоболие след 3 месечен прием на 100 mg topiramate дневно в сравнение с изходните данни (6).

Основните нежелани реакции при терапевтични дози на тези три антиконвулсанта са: 1) за valproate - гастроинтестинален дискомфорт и рядко, но потенциално фатална хепатотоксичност; 2) за gabapentine - сегация и двигателни нарушения (намалена мускулна сила и забавени активни движения); 3) за topiramate - сегация, нефролитиаза и покачване на телесното тегло (6,10).

3. ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ

Към тази фармакологична група принадлежат медикаментите mirtazapine и venlafaxine, за които се представят все повече данни, че са ефективни при лечението и профилактиката на хроничното ТТГ при пациенти без депресия. Фармакодинамично mirtazapine се класифицира като селективен α_2 и 5-HT₂ рецепторен антагонист в ЦНС, който блокира пресинаптичните рецептори, отговорни за обратното захващане на норадреналина и серотонина (2). Venlafaxine е по-нов хетероцикличен антидепресант, като ефектите на този медикамент се свързват с потенциране на норадренергичната и допаминергичната невротрансмисия в ЦНС (11).

L. Bendsten и R. Jensen (2) публикуват едно свое 8 - седмично, плацебо контролирано изпитване при 24 пациента с хронично ТТГ. Лечението с mirtazapine в дози от 15 до 30 mg/дн е било асоциирано с намаление от 34% на произведението от дневната продължителност и интензитета на главоболието, в сравнение с плацебо,

като разликата е била статистически значима ($p < 0.05$). Също така, лечението с mirtazapine е било свързано и със статистически значимо намаление на интензитета, продължителността и честотата на пристъпите от главоболие (2). В това клинично изпитване терапията с mirtazapine е била свързана с по-чести сегадия, замайване и покачване на телното, отколкото при пациентите приемали плацебо. Към нежеланите реакции на mirtazapine се съобщава и покачване на стойностите на серумния холестерол (2). През 2007 година N. Vlaikidis и сътр. публикуват данните от едно 12 - седмично, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично изпитване, което е включвало 60 пациента с често епизодично ТТГ. Пациентите са били рандомизирани в две групи. Лечението със 150 mg дневно venlafaxine (extended release) е било свързано със статистически значимо намаление от 45% на дните с главоболие. Нежеланите реакции, предимно епигастрален дискомфорт, гадене и повръщане са били по-чести при лекуваните с venlafaxine. Към нежеланите реакции на venlafaxine се съобщават и безпокойство, напрегнатост и инсомния (11).

В заключение е уместно да се отбележи, че селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) са неефективни за лечение и профилактика на пациенти с ТТГ, които нямат депресия (7). Това твърдение се подкрепя от един мета-анализ, публикуван през 2005, който показва, че SSRIs нямат значим ефект при профилактиката на хронично ТТГ, в сравнение с плацебо (8).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Андрей Бозаров
СБАЛНП "Св. Наум"
V-та неврологична клиника
ул. Любен Русев №1, София 1113.
тел.: 02/9702 178
e-mail: a_bozarov@abv.bg

Address for correspondence:

Andrey Bozarov MD
SHATNP "St.Naum"
Vth neurology clinic
1, Luben Russev Str., 1113.
Sofia, Bulgaria
tel.: 02/9702 178
e-mail: a_bozarov@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

1. Чипилски, Л., Миланов, И., Божинова, В. Наръчник за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. София: Color Studio, 1999, 144 стр.
2. Bendtsen, L, Jensen, R, Olesen, J. A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61:285.
3. Bendtsen, L. Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms. Cephalgia 2000; 20:486.
4. Bendtsen, L, Jensen, R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology 2004; 62:1706.
5. Cohen, GL. Protriptyline, chronic tension-type headaches, and weight loss in women. Headache 1997; 37:433.
6. Lampl, C, Marecek, S, May, A, Bendtsen, L. A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache. Cephalgia 2006; 26:1203.
7. Lenaerts, ME. Pharmacoprophylaxis of Tension-type Headache. Curr Pain Headache Rep 2005; 9:442.
8. Moja, PL, Cusi, C, Sterzi, RR, Canepari, C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002919.
9. Silberstein, SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 55:754.
10. Spira, PJ, Beran, RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2003; 61:1753.
11. Zissis, NP, Harmoussi, S, Vlaikidis, N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in outpatients with tension-type headache. Cephalgia 2007; 27:315.

**ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ
НА НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЯ ВЪПРОСНИКА
ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА - MSNSQ**

РЕЗЮМЕ

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ
НА НЕВРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЯ ВЪПРОСНИКА
ПРИ ПАЦИЕНТИ
С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА - MSNSQ

Й. Докова, Д. Масларов, Ив. Миланов, Л. Георгиев
СБАЛНП "Св. Наум"

Невропсихологичното изследване при пациенти с множествена склероза се използва да се оценят познавателните способности и тяхното засягане. Този вид изследване е по-чувствителен метод от функционалното изобразяване на мозъчните лезии на магнитно-резонансна томография (МРТ) или на компютърна томография (КТ). Тест с висока чувствителност и специфичност към такива нарушения е невропсихологичният въпросник при пациенти с множествена склероза (MSNSQ).

Целта на настоящето проучване беше да се установят психометричните свойства и ефективност на въпросника за откриване на когнитивни нарушения при пациенти, страдащи от това заболяване.

Изследвани са 36 пациента с клинично сигурна диагноза Множествена склероза (МС) с пристъпно-ремитентен и вторично-прогресивен ход на заболяването. Всички включени пациенти са попълнили теста и след две седмици при същите условия са помолени отново да попълнят същия въпросник. Психометричните показатели на теста бяха изчислени за самия инструмент и сравнени със

SUMMARY

VALIDATION OF THE BULGARIAN VERSION
OF NEUROPSYCHOLOGICAL QUESTIONNAIRE
IN PATIENTS WITH MULTIPLE
SCLEROSIS - MSNSQ

Y. Dokova, D. Maslarov, Iv. Milanov, L. Georgiev
*University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Neuropsychological assessment is used to evaluate the brain function and its impairment. This method of investigation is more sensitive than the the functional manifestations of brain impairment than on Magnetic resonance imaging (MRI) or on Computer tomography (CT) scan.

The aim of the study was to evaluate the psychometric properties of the neuropsychological questionnaire that evaluate cognitive impairment in patients with this chronic disease.

Thirty-six patients were included with clinical definite diagnose Multiple sclerosis and with relapsing-remitting and secondary-progressive course. All patients filled the test and were kindly requested to fill it again in two weeks in the same conditions. The psychometric properties of the questionnaire were examined for the test itself and compared with the results of psychometric coefficients for different population.

The results were quite satisfactory, with very high reliability and understanding of the unstrument. The internal consistency of the instrument high lightened this with the specific coefficient Cronbach's alpha, which is 0.94. These means that this questionnaire is acceptable

същите показатели, получени в друга популация.

Резултатите показаха заговоряващи стойности на психометричните коефициенти с изключително висока надеждност и разбираемост. Показателят за надеждност коефициентът алфа на Кронбах е със стойности 0.94. Тези резултати са приемливи и правят въпросника приложим за българската популация в ежедневната практика и клинични проучвания.

Ключови гуми: невропсихологичен въпросник; когнитивни нарушения; паметови способности, множествена склероза.

Множествената склероза (МС) е аутоимунно, възпалително заболяване, с предилекция към главния и гръбначния мозък. Засяга предимно млади хора със средна възраст на проява на симптомите между 29 и 35 години, като съотношението на двата пола е 2:1 в полза на жените. В около 90% от случаите ходът на заболяването е пристъпно-ремисентен. Засяга хора в млада възраст като води до различна степен на инвалидизация. Ранната възраст на начало на заболяването се отразява върху надеждите и очакванията на младия и активен човек⁽¹¹⁾. Установено е, че при около 65% от пациентите с множествена склероза, могат да се проявят когнитивни нарушения. Имат специфична изява и самите болни нямат типичен амнестичен синдром, но често забравят, не спазват уговорки, срещат затруднения при заучаването на нова информация, а понякога и при възпроизвеждането на такава^(1,15).

Необходимост е при тези болни е да се представят и приложат методи за окачествя-

and usable in the Bulgarian population, in everyday practice and in clinical trials.

Key words: neuropsychological questionnaire; cognitive impairments; memory abilities, Multiple sclerosis.

ване на паметовите и менталните функции на пациенти с множествена склероза в ежедневната им практика. Редица невропсихологични тестове се използват в практиката и разкриват редица проблеми при пациентите, свързани с познавателните им способности и функционирането на самите болни^(9,16). Изследват се сфери като:

- способност да се справят с проблемите;
- способност да възприемат и възпроизведат чрез езика;
- работна памет и внимание;
- краткосрочна памет;
- скорост на възприемане;
- пространствено мислене.

Различните скали имат различна предилекция към разнообразния вид на когнитивните нарушения. Според проучване на Rao, 1991, когнитивният дефицит е съществен момент, тъй като той е свързан пряко със степента на физическа неспособност и в по-малка степен с депресията, продължителността на заболяването, ходът на протичане на болестта и

лечението. Това е важен фактор за определяне качеството на живот при пациенти с множествена склероза ⁽¹²⁾.

Според проучване на Defer, 2001, когнитивен дефицит може да се наблюдава и в ранните етапи на заболяването и да няма връзка с инвалидността и продължителността на заболяването ⁽⁵⁾.

Характерно за този вид нарушения е, че в по-голяма част от случаите пациентите не разбират за настъпилите промени и нямат субективно оплакване. Ранни интервюта в тази насока могат да доведат до навременна оценка на настъпили увреди ^(4,13).

Използваният невропсихологичен въпросник при множествена склероза (MSNSQ) е създаден да обективизира когнитивно нарушение. Има чувствителност 0.83 и специфичност около 0.97. Той е удобен и надежден метод за улавяне на дискретни когнитивни нарушения. При самостоятелно тестване на пациентите с този въпросник, се отчита значително ниво на депресия, докато ако този въпросник е направен от осведомен за състоянието на пациента, резултатите показват на първо място наличие на когнитивни нарушения, а не толкова депресия ^(7,14). Данните, получени чрез този въпросник могат да бъдат използвани като предпоставка за улавяне на ранни когнитивни нарушения ⁽¹²⁾.

ПРЕВОД И АДАПТАЦИЯ

Използването на въпросника включва няколко стъпки: (а) Превод и оценяване на семантичната идентичност и възприемчивост от пациентите. Лекар с много добър английски и с много добро познание на здравната и медицинска терминология е осъществил превод от английски на български. Направен е и обратен превод от български на английски от независим

експерт по английска филология. Не са забелязани значими разлики и обратният превод изключително много се доближава до оригинала. Крайният вариант на въпросникът е изпробван върху 36 пациента ^(8,10).

КОНТИНГЕНТ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Изследвани са 36 пациента със сигурна клинична и МРТ диагноза множествена склероза с пристъпно-ремитентен и вторично-прогресивен ход на заболяването. Възрастта на включените пациенти е между 18 и 55 години. Всеки един от тях е дал устно съгласие за доброволно участие в изследването. Изпитването на въпросника се проведе в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. В изпитването не са взели участие пациенти, които имат придружаващо заболяване или са имали пристъп от множествена склероза през последния месец (табл.1).

Таблица 1
Характеристики на 36-те пациенти, включени в изследването

Характеристики		Брой (%)
Пол	Мъже	16 (45)
	Жени	20 (55)
Възраст		36.61±14.75
Образование	Основно	0 (0)
	Средно	22 (61)
	Висше	14 (39)
Социален статус (настояща работна ангажираност):	Безработен	7 (19)
	Работещ	26 (72)
	Пенсиониран	3 (8)
Семеен статус	Семеен	16 (44)
	Несемеен	20 (56)
	Разведен	0 (0)
Продължителност на заболяването		9.01±16.31
Ход на заболяването	Пристъпно-ремитентен ход	34 (94)
	Вторично-прогресивен ход	2 (6)
	Инвалидност по Куртцке	3.5±2.0

Участниците са попълнили двукратно въпросника, като вторият път е бил две седмици след като е попълнен за първи път. И при двете изследвания участие в попълването на въпросника е взел и придружител на пациента (негов близък, запознат със състоянието му), за да се разграничат депресията от когнитивните нарушения.

ПРИЛАГАНЕ НА ВЪПРОСНИКА

Преди прилагането на въпросника, са дадени внимателни и подробни обяснения за неговото естество и значение от ангажиран лекар. Всеки един от пациентите е оценен и посредством скалата на Куртцке - разширена скала за функционалния статус (Expanded disability status scale - EDSS). Всички изследвани пациенти не са имали затруднение нито с четенето, нито с писането и достатъчно добре са разбирали поставените им въпроси. Всеки един е бил попитан за яснотата и разбираемостта на всеки един от въпросите. Не са отбелязани съществени такива от страна на пациентите и техните близки⁽³⁾. Целта на изследването е да се оцени надеждността на въпросника.

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Групите болни са изследвани чрез стандартни психометрични техники. Оценявани са:

- Качеството на данните;
- Отчитани са средни стойности, стандартно отклонение и взаимоотношения между променливите.
- Възприемчивостта е изследвана чрез резултат, средните стойности и криви;
- Надеждността на въпросника е проверена чрез показателя алфа на Кронбах (Cronbach's alpha). Стандартната грешка при измерването е използвана да се изчисли 95% конфиденциален

интервал за индивидуалния резултат. Повторно изследване на надеждността е проведено за резултатите от въпросниците, попълнени две седмици по-късно от същите пациенти.

- Валидността на MSNSQ скалата е тествана двукратно през две седмици и показателите за двете изследвания са сравнени. Реактивността на MSNSQ въпросника е проследена чрез сравняване на средните резултати⁽⁶⁾. Проследени са и са сравнени основните показатели при двукратното прилагане на теста. Психометричните му функции са сравнени както между първото и второто измерване с този теста, така и с показателите от приложението на английския вариант на инструмента^(2, 8). При отчитането на резултатите са взети предвид отговорите от страна на близките на пациентите, за да бъдат по-точно представени нарушенията от страна на познавателните способности.

РЕЗУЛТАТИ

Всички 36 пациента и техните придружители са попълнили въпросника, без да са съобщили за неразбираеми или неясни пунктове. За да се оцени надеждността на метода е изчислен коефициента алфа на Кронбах. Стандартната грешка е използвана, за да се определи 95% доверителния интервал по отношение на индивидуалния резултат на всеки пациент. Получените резултати за сравнени за двукратното измерване с теста, както и са сравнени с резултатите от английския вариант на инструмента. Сравнени са крайните резултати от теста, тъй като би било трудно да се отчитат резултатите за всяка една сфера поотделно.

Използваният скриниращ въпросник за

когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза показва много добри показатели. Взето е предвид обстоятелството, че при самостоятелно попълване на теста от страна на пациента се манифестира на първо място депресивното състояние на болните. При попълване на инструмента от пациента и негов придружител (който в голям процент от случаите е негов роднина или близък) на преден план се очертават нарушения в когницията. Това е важно с оглед отчитане на използваемостта на този метод за откриване на ранен дефицит в познавателната сфера на пациентите. Надеждността на въпросника както при първото, така и при второто прилагане показва висока надеждност - 0.951 и 0.957, а коефициентът алфа на Кронбах за целия тест е 0.954. При сравняването на този коефициент със същия, но за английския вариант на въпросника не се получава статистически значима разлика; двата резултата се доближават, коефициентът на Пиърсън > 0.05. Стойностите на коефициента алфа на Кронбах надхвърлят препоръчителната стойност от 0.70, което го прави надежден метод.

ИЗВОДИ

Целта на проучването беше да се установят психометричните свойства и ефективността на скалата MSNSQ. Този инструмент е лесен за попълване и не отнема повече от 5 минути. Въпросите са абсолютно достъпни и разбираеми за пациентите и техните близки. Единственото условие, което е било спазвано при прилагане на този тест е присъствието на роднини на пациентите, за да може възможно най-обективно да се събере необходимата информация. Както и нуждата от отчитане на първо място когнитивни нарушения, а не

депресивното състояние на пациента. Анализът на резултатите показва идентичност с резултатите, получени и при друго популационно проучване. Наблюдава се много висока надеждност на теста и това ни дава основание да твърдим, че е приложим на българската популация в ежедневната практика, клинични изпитвания и като допълнителен метод за откриване на ранни когнитивни нарушения при пациенти, страдащи от множествена склероза.

Таблица 2

Средни стойности на резултатите, стандартно отклонение, стандартна грешка и доверителен интервал на въпросника при първото и второто изследване.

		MSNSQ
Първо изследване с MSNSQ	Средни стойности	50.44
	Доверителен интервал 95%	10.13
	Стандартно отклонение (SD)	15.33
	Стандарт на грешка (SE)	2.55
Второ изследване с MSNSQ-Bg	Средни стойности	49.08
	Доверителен интервал 95.000%	9.24
	Стандартно отклонение (SD)	16.56
	Стандарт на грешка (SE)	2.76

Таблица 3

Стойности на коефициента алфа на Кронбах за субскалите и целия въпросник. Брой пациенти: 36 (Първо и второ попълване на въпросника (след 2 седмици)) Cronbach alpha: 0,954018 (за целия въпросник).

		MSNSQ-Bg
Първо изследване с MSNSQ-Bg	Коефициент алфа на Кронбах (alpha's Cronbach)	0.951088
Второ изследване с MSNSQ-Bg	Коефициент алфа на Кронбах (alpha's Cronbach)	0.957078

Таблица 4

Сравняване на коефициента алфа на Кронбах между българската версия на въпросника и английската. Корелационния коефициент между двете версии е $r=0.067$ (>0.05) - статистически незначима разлика.

		MSNSQ
MSNSQ-Bg	Коефициент алфа на Кронбах (alpha's Cronbach)	0.954018
MSNSQ-Eng	Коефициент алфа на Кронбах (alpha's Cronbach)	0.976078

Адрес за кореспонденция:

Д-р Йоана Докова,
СБАЛНП "Св. Наум"
III НК - II Н.О.
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
бул. "Цариградско шосе" - 4 км.
тел.: 02/97 02 159
e-mail: jdokova@abv.bg

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

Д-р Любомир Георгиев
e-mail: lg.491026@mbox.bol.bg

Address for correspondence:

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

ЛИТЕРАТУРА:

1. Andrade VM.; Bueno OF.; Oliveira MG. AS; Oliveira EM.; Miranda MC; Cognitive profile in relapsing-remitting Multiple sclerosis; Arq NeuroPsiquiatr 1999; 57: 775-83
2. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L.; Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire; Mult Scler. 2003;9: 95-101.
3. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J; Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients; Eur J Neurol, 2002; 9: 497-502.
4. Dally E.; Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, Multiple sclerosis and depression; Neuropsychology, 2001; 8: 12-22.
5. Defer G.; Neuropsychological evaluation and psychopathology of multiple sclerosis; Rev Neurol, 2001;157: 1128-34.
6. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Natelson BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1995; 58: 38-43.
7. Gilchrist AC, Creed FH; Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis; J Psychosom Res, 1994; 38: 193-201.
8. Krupp LB.; Sliwinski M., Masur DM.; Friedberg F, Coyle PK.; Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and Multiple sclerosis, Arch. of Neurology; 1994; 51; 705-10.
9. Larcombe NA, Wilson PH; An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis; Br J Psychiatry 1984;145:366-71.
10. Maor Y, Olmer L, Mozes B; The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients--the role of depression; Mult Scler 2001; 7:131-5.
11. Poser, CM.; 1994; The epidemiology of multiple sclerosis: A general overview; Ann Neurol, 36; 180-193.
12. Ralph, H.B., Benedict; Darcy Cox; Laetitia L. Thompson; Fred Foley; Bianca Weinstock-Guttman; Frederick Munschauer; Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis, Multiple Sclerosis, 2004; 10: 675-678
13. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F; Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis I. Frequency, Patterns, & Prediction; Neurology 1991 May; 41:685-91.
14. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F; Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis, II. Employment And Social Functioning; Neurology 1991; 41:692-6.
15. Tei H, Soma Y, Maruyama S; Neuropsychological investigation in multiple sclerosis; No To Shinkei. 1993; 45:133-7.
16. Vollmer TL.; Multiple sclerosis: the disease and its diagnosis. In: S van den Noort & N.J. Holland. Multiple sclerosis in Clinical practice, 1999; 6: 1-22

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ВРЪЗКА С ИМУНОМОДУЛАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ

РЕЗЮМЕ

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ВРЪЗКА С ИМУНОМОДУЛАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ

Й. Докова, Д. Масларов, Ив. Миланов, Л. Георгиев
СБАЛНП "Св. Наум"

Множествената склероза (МС) е аутоимунно, възпалително заболяване, засягащо главно и гръбначния мозък. Характеризира се с фокална зона на възпаление, което води до деструкция на миелиновата обвивка и различна степен на аксонална увреда. Засяга предимно млади хора със средна възраст на проява на симптомите между 29-35 години, като съотношението на двата пола е 2:1 в полза на жените (28). Установено е, че в 90% от случаите ходът на протичането на заболяването е пристъпно-ремитентен и приблизително при около 65% от тези пациенти в някакъв етап ще се появят когнитивни нарушения. Цел на проучването е да се оцени ранно нарушение на познавателните способности при пациенти на различен вид имуномодулаторно лечение. Както и връзката на когнитивните нарушения с отговора на тези пациенти към назначената им терапия.

Оценката на когнитивния дефицит и качеството на живот при МС болни биха могли да имат известно влияние върху ефективността и придържането към терапията.

Ключови думи: множествена склероза, когнитивни нарушения, имуномодулаторно лечение, придържане, отговор.

SUMMARY

COGNITIVE IMPAIRMENT AND RELATION TO IMMUNOMODULATORY TREATMENT

Y. Dokova, D. Maslarov, Iv. Milanov, L. Georgiev
*University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Multiple sclerosis (MS) is autoimmune, inflammatory disease, affecting the brain and the spinal cord. It is characterized with focal zones of inflammation, which leads to destruction of myelin sheaths and to different degree of axonal damage and loss. It affects mainly young people with average age of onset of the symptoms between 29-35 years of age in relation 2:1 for the females (28). In nearly 90% of the patients the course of the disease is relapsing-remitting and in nearly 65% of these patients in some stage will appear cognitive impairments. The primary objective of the study is to evaluate if there is a early impairment of cognitive functions in patients with multiple sclerosis on different kind of immunomodulatory treatment. The secondary objective is to evaluate if there is a relation to the adherence and compliance to the therapy.

The degree of the cognitive impairment and quality of life in patients with MS would give us an idea about the adherence and compliance of patients to their therapy.

Key words: multiple sclerosis, cognitive impairment, immunomodulatory treatment, adherence, compliance.

Множествената склероза (МС) е автоимунно, възпалително заболяване. Заболеваемостта е 1,03 на 100 000 население. Това е заболяване предимно на младите хора и засяга индивиди в активна възраст - между 20 и 40 години като води до различна степен на инвалидизация (23). Диагностичните критерии очертават като възрастов диапазон годините между 10 и 59 и често пъти ходът на протичането е пристъпно-ремитентен (9.). Ранната възраст на начало на заболяването рефлектира върху надеждите и очакванията на младия и активен човек. Неговите стремежи към социална внедреност, семейно благополучие, отглеждането на деца и сравнително добър стандарт на живот често пъти биват заместени от непримирима депресия от безизходицата и липсата на перспектива^(28, 29). Заболяването е по-често при жени в сравнение с мъжете и неговият пик е в икономически най-продуктивните години на човек (18).

Множествената склероза е потенциално инвалидизиращо заболяване и неговият ход може да бъде контролиран частично чрез използването на имуномодулиращи медикаменти (4). Според някои автори ранното лечение е препоръчително, но пациентите понякога не са склонни да започнат такава терапия, заради странични ефекти, чест дозов режим и не на последно място финансови затруднения. Дори, когато започнат лечение, има 50% вероятност да го спрат поради някакви причини (1, 14).

Основни моменти в съдействието и придържането на пациентите към имуномодулираща терапия това са предимно препятствия от страна на пациента, честотата на приложение на медикамента, локалните странични реакции и някои общи странични реакции. Препятствията от страна на пациента

най-често са липсата на достатъчно познания от страна на пациента за заболяването, понякога и нереални очаквания от самото лечение, самата инвалидизация, като това води до затруднения в инжектирането (3,19).

Поради тези моменти, които са важни за ефективната терапия е необходима оценка на качеството на живот на пациентите с МС, както и анализ на степента на когниция или депресия - оценка на когнитивния дефицит, тъй като е важен момент от страна на пациента за съдействие и придържане към назначена терапия. Би могло да се оцени нарушението на когницията и да се прени в каква степен засяга пациента и зависи ли от наличието на имуномодулираща терапия (5, 10). Хроничният и прогресивен ход на протичане на заболяването често изключва пациентите от невропсихологично лечение, което се оказва доста наложително поради настъпващия когнитивен дефицит, свързан с наличието на депресия. Използват се най-различни въпросници за оценка на познавателните способности на пациентите и до каква степен зависи от наличието или не на имуномодулираща терапия (11,12).

Някои психологични, физични или демографски променливи могат да се свържат или да се използват като предопределящи отговор към имуномодулиращо лечение (11,13). Очертават се такива моменти, като мотивацията и нагласата на пациента да промени начина си на живот, надежда, подкрепата на специалиста, липса на предишна употреба на такъв тип терапия, които могат да се смятат като фактори, утвърждаващи отговор към лечението. Такива фактори, като физическа инвалидност и липса на самоуважение, нямат съществено значение (7, 16).

Когнитивните нарушения при пациенти с

Множествена склероза се срещат при 65% от болните и варират твърде много и имат специфична изява. При тези болни е уместно да се представят и приложат методи за окачествяване на паметовите и ментални функции в ежедневните им дейности. различните тестове разкриват различни сфери на увреда (15):

- Способност да се справят с проблеми;
- способност да възприемат и възпроизвеждат чрез езика;
- работна памет и внимание; краткосрочна и дългосрочна памет;
- скорост на възприемане;
- пространствено мислене и координация;
- способности, свързани с планиране, синтезиране и организиране.

Когнитивният дефицит е пряко свързан със степента на физическа неспособност и незначително с депресията, продължителността на заболяването, ходът на протичане и лечението. Той е важен фактор за определяне качеството на живот на пациентите, срагащи от МС в условията на съвременния, динамичен свят (22, 25). Може да се наблюдава в началото на заболяването и да няма връзка със степента на физическа неспособност и продължителността на заболяването (6, 20). В повечето случаи пациентите не разбират за настъпилите промени и нямат субективно оплакване от тяхна страна. Ранни интервюта в тази насока води до навременна оценка на тези функции. Когнитивни нарушения се предполагат при пациенти на лечение с имуномодулираща терапия, спонтанни оплаквания или неочаквани трудности в ежедневието. Основен метод за оценка ще бъде Невропсихологичен въпросник

при Множествена Склероза (MSNQ) (5, 17).

Целта на това изследване е да се оцени възможността да се регистрират ранни когнитивни нарушения при пациенти на различни видове имуномодулаторно лечение. На второ място има ли съществени разлики в познавателните способности на участващите в това проуване от отделните подгрупи (на различно лечение).

КОНТИНГЕНТИ И МЕТОДИКИ

В проучването са взели участие 125 пациента с клинично сигурна диагноза Множествена склероза по критериите на McDonald и 40 здрави контроли. Ходът на протичане при всичките пациенти е пристъпно-ремитентен като в последните шест месеца не са регистрирани пристъпи от влошаване на заболяването при всички участници. Изпитването на въпросника се провежда в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. В изпитването не са взели участие пациенти, които имат придружаващо заболяване или са имали пристъп от множествена склероза през последния месец. Всички интервюирани са дали устното си съгласие да участват в това проуване. Средната възраст на всички пациенти е 30г. (5,4141), а на всички здрави контроли средната възраст е 31г. (3,7865). Всички пациенти с множествена склероза са били на някакъв вид имуномодулаторно лечение. Средната продължителност на заболяването им (от появата на първата симптоматика) е била не повече от 3,5 години за всички, взели доброволно участие. Характеристиките на болните са показани на табл.1. (разширено представяне характеристиките на пациентите, включени в това проуване).

Таблица 1
Характеристики на 125-те пациента,
включени в изследването

Характеристики		Брой (%)
Пол	Мъже	46 (37)
	Жени	79 (63)
	Възраст	31.81±3.7865
Образование	Основно	22 (18)
	Средно	37 (30)
	Висше	66 (52)
Социален статус (настояща работна ангажираност):	Безработен	46 (37)
	Работещ	62 (50)
	Пенсиониран	17 (13)
Семеен статус	Семеен	80 (64)
	Несемеен	18 (14)
	Разведен	27 (22)
	Продължителност на заболяването	2.05±1.45
Ход на заболяването	Пристъпно-ремитентен ход	125 (100)
	Инвалидност по Куртцке	2.00±1.5
	Пациенти на имуномодулаторно лечение:	24 (19)
	На лечение с Avonex	38 (30)
	На лечение с Betaferon	37 (29.6)
	На лечение с Rebif	26 (21.4)
	На лечение с Copaxone	

Всички участници са били интервюирани с невропсихологичния въпросник за множествена склероза. Той е създаден за обективизиране на някакво нарушение на когницията. Има чувствителност приблизително 0.83 и специфичност около 0.97. той е удобен и незаджен метод за улавяне на настъпващи дискретни когнитивни нарушения^(21,27). При самостоятелно тестване на пациентите с този въпросник, се отчита значително ниво на депресия, докато ако този въпросник е направен от осведомен за състоянието на пациента, резултатите показват на първо място наличие на когнитивни нарушения, а не толкова депресия. Данните, получени чрез този въпросник могат да бъдат използвани като

предпоставка за улавяне на ранни когнитивни нарушения^(2,25,26). Това означава, че на фона на едно лечение, което болният понася добре, без съществени проблеми и усложнения биха могли да се изследват функции и тяхното засягане, като целта е те да се установят в ранен етап, до каква степен се отразяват на болния в личен и професионален аспект и дали има един добър отговор на пациента към имуномодулиращата терапия^(8,24).

ПРИЛАГАНЕ НА ВЪПРОСНИКА

Прилагането на въпросника е съпроводено с внимателни и подробни обяснения за неговото естество и значение от ангажиран лекар. Всеки един от пациентите е оценен и посредством скалата на Куртцке - разширена скала за функционалния статус (Kurtzke, Expanded disability status scale - EDSS). Всички изследвани пациенти не са имали затруднение с четенето и писането. Не са отбелязани съществени неразбирания и неясноти от страна на пациентите при попълване на скалата. Използваният статистически метод е хи-квадрат разпределение.

РЕЗУЛТАТИ

От проведените изследвания е направена сравнителна характеристика за някои сфери на познавателните способности между пациенти с множествена склероза и здрави контроли. Сравнени са внимание, концентрация и паметовите способности (табл.2). получените резултати показват, че при всички болни, независимо от вида на лечението са налице когнитивни нарушения - засегнати са сферите концентрация, внимание и краткосрочна памет. Трябва да се отбележи, че заболяването при всеки един от пациентите е било не повече от

3.5 г. от началото на първата проявена симптоматика, което означава сравнително кратка продължителност на заболяването.

Пациентите са разделени на четири групи в зависимост от лечението, което имат:

- Двадесет и четири пациента на лечение с Avonex;
- Тридесет и осем пациента на Betaferon;
- Тридесет и седем на лечение с Rebif;
- Двадесет и шест са на лечение с Copaxone.

Всеки един от тези пациенти е попълнил невропсихологичния въпросник MSNSQ и общите резултатите са сравнени за всяка група по отделно.

След анализиране на резултатите от общия сбор от невропсихологичния въпросник за всеки един пациент, става очевидно наличието на когнитивни нарушения в един сравнително ранен етап от заболяването. Увредените сфери на първо място са внимание, концентрация и паметовите способности - предимно краткосрочна памет. В сравнение със същите резултати, но при здрави индивиди е налице статистически значима разлика в конкретните сфери, които бяха споменати. Резултатите са показани на табл.2. Използваният статистически метод за сравнение е хи-квадрат разпределение и коефициентът на Пийрсън, които са дадени подробно на табл. 3.

Таблица 2

Сравнение на отговорите по честота и проценти за внимание при болни и здрави контроли

Болни	Честота	Процент	Здрави	Честота	Процент
1 много	6	4.8%	много	0	0.0%
2 често	21	16.8%	често	2	5.0%
3 не много често	39	31.2%	не много често	10	25.0%
4 рядко	48	38.4%	рядко	14	35.0%
5 никога	11	8.8%	никога	14	35.0%
Общо:	125	100.0%	Общо:	40	100.0%

Таблица 3

Сравнение на отговорите по честота и проценти за концентрация при болни и здрави контроли

Болни	Честота	Процент	Здрави	Честота	Процент
1 много	16	12.8%	много	0	0.0%
2 често	26	20.8%	често	2	5.0%
3 не много често	31	24.8%	не много често	4	10.0%
4 рядко	40	32.0%	рядко	14	35.0%
5 никога	12	9.6%	никога	20	50.0%
Общо:	125	100.0%	Общо:	40	100.0%

При съпоставянето на резултатите от теста за различните групи пациенти на имуномодулаторно лечение се наблюдава разлика, която е статистически значима само за тези от тях, които са били на Copaxone. Установено е разлика в резултатите между пациентите, лекувани с Copaxone и останалите групи болни. Най-висок общ резултат имат всички, които са били на лечение с глатирамер-ацетат, т.е. със запазени познавателни способности за по-дълго време (табл. 4), а на таблица 5 подробно са представени сравнителните характеристики между отделните групи болни.

Таблица 4

Сравнение на резултатите от невропсихологичния въпросник MSNSQ по групи пациенти, в зависимост от вида на лечението

Пациенти	MSNSQ - тотал	Проценти
1 Avonex	48,79	24,3%
2 Copaxone	53,2	26,5%
3 Betaferon	49,81	24,8%
4 Rebif	49,02	24,4%
Тотал	200,82	100,0%

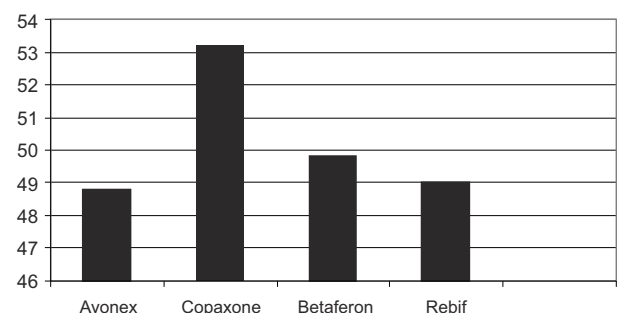


Таблица 5

Сравнителна характеристика на резултатите от MSNSQ за различните групи болни

Описателна статистика			Стандартна грешка
AVONEX	Средна стойност	48,79	2,09
	Стандартно отклонение (SD)	10,24	
COPAXONE	Средна стойност	54	2,43
	Стандартно отклонение (SD)	11,91	
BETAFERON	Средна стойност	47,04	2,54
	Стандартно отклонение (SD)	12,46	
REBIF	Средна стойност	46,29	2,46
	Стандартно отклонение (SD)	12,06	

Не се наблюдава статистически значима разлика между групите пациенти, лекувани с Avonex, Betaferon и Rebif. Сравнявени са резултатите от въпросника за установяване на когни-

тивни нарушения на всички участници в началото на изследването и при проследяване шест месеца по-късно на същата терапия, на която са били (табл. 6; графика 1). Статистически значима е разликата в резултатите на пациентите, които са били на Copaxone от самото начало ($p=0.049$), което означава, че дълготрайното лечение с този препарат има съществено влияние върху познавателните способности. Между всички останали групи болни на различни медикаменти не се отбелязва значимо подобрение по отношение на изследваната сфера ($p>0.05$).

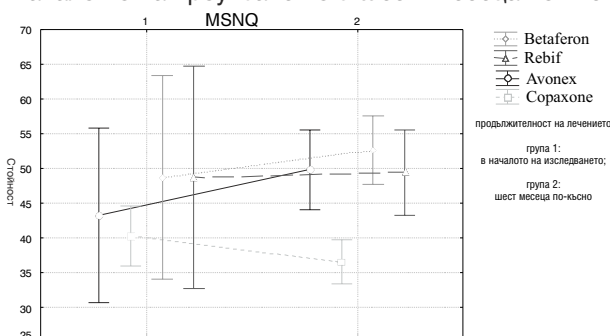
Таблица 6

Установяване на значими разлики в резултатите от въпросника за когнитивни нарушения и различните групи болни, лекувани с различни медикаменти

Значими разлики в резултатите от MSNSQ при $p < 0.05000$								
	Avonex	Copaxone	Betaferon	Rebif	Avonex	Copaxone	Betaferon	Rebif
В началото на изследването - Avonex		0.596	0.329	0.586	0.758	0.461	0.543	0.685
В началото на изследването - Copaxone	0.596		0.289	0.430	0.522	0.512	0.295	0.475
В началото на изследването - Betaferon	0.329	0.289		0.995	0.997	0.139	0.954	0.991
В началото на изследването - Rebif	0.586	0.430	0.995		0.978	0.197	0.897	0.903
След шест месеца лечение - Avonex	0.758	0.522	0.997	0.978		0.220	0.618	0.938
След шест месеца лечение - Copaxone	0.461	0.049	0.139	0.197	0.0479		0.039	0.020
След шест месеца лечение - Betaferon	0.543	0.295	0.954	0.897	0.618	0.089		0.832
След шест месеца лечение - Rebif	0.685	0.475	0.991	0.903	0.938	0.205	0.832	

Графика 1

Сравняване на резултатите на всички участници в началото на проучването и шест месеца по-късно



Ранно нарушение на когнитивните способности е възможно да се регистрира при внимателен и насочен преглед на пациента и с помощта на специфичен въпросник. Тази скала показва увреда на първо място на внимание, концентрация и краткосрочна памет. При съпоставяне на резултатите при пациенти на различно имуномодулаторно лечение се наблюдава значимо по-добри резултати при

болните, които са били на терапия с Копаксон. Техните резултати са най-добри както в началото, така и след проследяване от шест месеца в сравнение с останалите групи болни. Наблюдава се позитивна тенденция и подобряване на изследваната сфера при пациентите на Копаксон в началото и след шест месеца. Това означава, че по отношение на познавателната сфера трябва да се провеждат навременни прегледи и насочено да се търсят такива нарушения. Подходящо е и включването на имуномодулаторно лечение като най-подходящ за такъв род увреда е Глатирамер ацетатът. Утановяването на такъв род увреждания и своевременното, ранно започване на имуномодулаторно лечение би могло да има позитивен ефект върху един добър отговор и придържане към терапията. Това има своето съществено място, тъй като се цели максимален ефект за всички засегнати сфери. Възможно е проследяването на когницията при по-дълготрайно лечение - след едногодишно или двугодишно лечение и сравняване на резултатите с оглед преценяване на дългосрочния ефект от такава терапия.

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Йоана Докова,
СБАЛНП "Св. Наум"
III НК - II Н.О.
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
бул. "Цариградско шосе" - 4 км.
тел.: 02/97 02 159
e-mail: jdokova@abv.bg*

Address for correspondence:

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Adherence to long-term therapies - Evidence for Action, World Health Organization, 2003.
2. Andrade VM.; Bueno OF.; Oliveira MG. AS; Oliveira EM.; Miranda MC; Cognitive profile in relapsing-remitting Multiple sclerosis; Arq NeuroPsiquiatr 1999; 57: 775-83
3. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L.; Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire; Mult Scler., 2003; 9: 95-101.
4. Benito-Leon J, Morales JM, Rivera-Navarro J; Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients; Eur J Neurol.; 2002; 9: 497-502.
5. Dally E.; Neuropsychological function in patients with chronic fatigue syndrome, Multiple sclerosis and depression; Neuropsychology, 2001; 8: 12-22.
6. Defer G.; Neuropsychological evaluation and psychopathology of multiple sclerosis; Rev Neurol., 2001; 157: 1128-34.
7. DeLuca, J., Johnson, S., & Natelson, B. H. Information processing efficiency in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. Archives of Neurology, 1993; 50: 301-304.
8. DeLuca J, Johnson SK, Beldowicz D, Natelson BH. Neuropsychological impairments in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1995; 58: 38-43.
9. Ebers, GC. Natural history of Multiple sclerosis; J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001; 71: 16-19.
10. Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, Sirabian G, Bressi S, Canal N, Comi G; Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis; Eur Neurol 1994;34: 324-8.
11. Fraser C.; Hadjimichael O., Vollmer T.; Predictors of adherence to Copaxone therapy in individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. Journal of Neuroscience Nursing., 2001; 33: 231-239.
12. Fulton JC, Grossman RI, Udupa J, Mannon LJ, Grossman M, Wei L, Polansky M, Kolson DL; MR Lesion Load And Cognitive Function In Relapsing/Remitting Multiple Sclerosis; AJNR Am J NeuroRadiol 1999; 20: 1951-5.

13. Gilchrist AC, Creed FH; Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis; *J Psychosom Res* 1994; 38: 193-201.
14. Johnson SK., DeLuca J.; Diamond BJ.; Natelson BH.; Selective impairment of auditory processing in chronic fatigue syndrome: a comparison with Multiple sclerosis and healthy controls; *Perceptual and motor skills*; 1996; 83; 51-62.
15. Krupp LB.; Sliwinski M., Masur DM.; Friedberg F, Coyle PK.; Cognitive functioning and depression in patients with chronic fatigue syndrome and Multiple sclerosis, *Arch. of Neurology*; 1994; 51; 705-10.
16. Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen; Attention Related Performance In Two Cognitively Different MS Subgroups; *J Neurol NeuroSurg Psychiatry* 1995; 59: 77-82.
17. Larcombe NA, Wilson PH; An evaluation of cognitive-behaviour therapy for depression in patients with multiple sclerosis; *Br J Psychiatry* 1984; 145:366-71.
18. Lebrun C.; Therapeutic indications in symptomatic cognitive and psychopathological disorders in multiple sclerosis; *Rev Neurol*; 2001; 157: 1085-90.
19. Maor Y, Olmer L, Mozes B; The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients--the role of depression; *Mult Scler* 2001; 7: 131-5.
20. Mohr DC.; Boudewyn AC.; et al.; Injectable medication for the treatment of multiple sclerosis : the influence of expectations and injection anxiety on adherence and ability to self-inject. *Annals of Behavioural Medicine*, 2001; 23, 125-132.
21. Moller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag A.; Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis; *Acta Psychiatr Scand*; 1994; 89: 117-21.
22. Paul RH, Beatty WW, Schneider R, Blanco C, Hames K; Impairments Of Attention In Individuals With Multiple Sclerosis; *Mult Scler* 1998; 4: 433-9.
23. Poser, CM.; The epidemiology of multiple sclerosis: A general overview; *Ann Neurol*, 1994; 36: 180-193.
24. Ralph, H.B., Benedict; Darcy Cox; Laetitia L. Thompson; Fred Foley; Bianca Weinstock-Guttman; Frederick Munschauer; Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis, *Multiple Sclerosis*, 2004, 10: 675-678
25. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F; Cognitive Dysfunction In Multiple Sclerosis I. Frequency, Patterns, & Prediction; *Neurology* 1991; 41: 685-91.
26. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F; Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis, II. Employment And Social Functioning; *Neurology* 1991; 41: 692-6.
27. Scarrabelotti M, Carroll M; Memory Dissociation And MetaMemory In Multiple Sclerosis; *NeuroPsychologia* 1999; 37:1335-50.
28. Tei H, Soma Y, Maruyama S; Neuropsychological investigation in multiple sclerosis; *No To Shinkei*. 1993; 45:133-7.
29. Vollmer TL.; Multiple sclerosis: the disease and its diagnosis. In: S van den Noort & N.J. Holland (Eds), *Multiple sclerosis in Clinical practice*, 1999: 1-22