

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛAVОБОЛИЕ И БОЛКА

CEPHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 12

NUMBER 2

DECEMBER 2010



**BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
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, Ив. Миланов

D. Bogdanova, Iv. Milanov

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ
НА F-ВЪЛНА ОТ ЛИЦЕВ МУСКУЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ 6

NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY
ON FACIAL F - WAVE IN PATIENTS
WITH PRIMARY HEADACHE 6

**Ив. Миланов, С. Иванова, П. Колев, Д. Богданова,
О. Асенов**

**Iv. Milanov, S. Ivanova, P. Kolev, D. Bogdanova,
O. Asenov**

ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА -
НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ 13

PROPHYLAXIS OF MIGRAINE -
NEW OPPORTUNITIES 13

Н. Чаушев

Chaushev N.

СРАВНЕНИЕ НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА
И ХРОНИЧНА МИГРЕНА 21

QUALITY OF LIFE COMPARISON
BETWEEN PATIENTS WITH EPISODIC
AND CHRONIC MIGRAINE 21

Н. Чаушев

Chaushev N.

СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКО ВЛИЯНИЕ
НА МИГРЕНАТА 29

SOCIO-ECONOMIC IMPACT
OF MIGRAINE 29

Ив. Миланов

Iv. Milanov

СИНДРОМ НА GUILLAIN-BARRE 37

GUILLAIN-BARRE SYNDROME 37

ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

Българско дружество по главоболие и болка 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 помества 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., Silberteiu, 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:

Eitor-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 F-ВЪЛНА ОТ ЛИЦЕВ МУСКУЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ

F-ВЪЛНА ПРИ ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ

РЕЗЮМЕ

НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА F-ВЪЛНА ОТ ЛИЦЕВ МУСКУЛ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПЪРВИЧНО ГЛАВОБОЛИЕ

Д. Богданова, Ив. Миланов

*Катедра по неврология -
МУ, София*

Структурите на мозъчния ствол играят ключова роля в модулацията и провеждане на болковите импулси и са ключов фактор в патогенезата на първичното главоболие.

Неврофизиологичните изследвания върху тригеминалните рефлексии показват абнормна интернеуронна стволлова активност при главоболие. Основен метод за оценка на мотоневронната функция в неврофизиологията е F-вълната. Тя представлява антигрозмен импулс, който пропагира към алфамотоневрон в предния рог на гръбначния мозък и се връща ортогрозмно по същия аксон. При отвеждане от лицев мускул може да се използва за оценка на стволловата мотоневронна активност.

Целта на настоящото проучване е чрез изследване на F-вълна от лицев нерв да се оцени стволловата мотоневронна функция при пациенти с различни видове първично главоболие.

Бяха изследвани 19 пациенти с мигрена без аура, 52 пациенти с хронично тензионен тип главоболие и 23 здрави контроли. Използван е електроневрографски метод с отвеждане на F-вълна от m. nasalis.

SUMMARY

NEUROPHYSIOLOGICAL STUDY ON FACIAL F - WAVE IN PATIENTS WITH PRIMARY HEADACHE

D. Bogdanova, Iv. Milanov

*Department of Neurology,
MU, Sofia*

The brainstem interneurons and motoneurons seem to account for nociceptive sensory processing and are involved in the pathophysiology of primary headache.

Neurophysiological studies on trigeminal reflexes revealed abnormalities in brainstem interneuron activity in primary headaches. The F-wave results from the backfiring of antidromically activated alpha motoneurons. Recorded by cranial nerve stimulation it would be helpful in understanding the brainstem motoneuron activity.

The aim of this study is to investigate the facial F-waves in patients with different types of primary headache in order to evaluate the brainstem motoneuron activity.

We studied 19 migraine without aura patients, 52 patients with tension-type headache and 23 healthy subjects using electromyographic surface recording of facial F-wave from the nasal muscle. The parameters measured were F-wave latency, duration, F/M% and F-wave frequency.

In all patients groups the facial F-waves were abnormal ($p < 0.05$) and facilitated, suggesting motoneuron hyperactivity state.

The results reflect hyperexcitability of the brainstem

Оценявани са параметрите: латенция, продължителност, F/M% и честота на поява.

При всички пациенти с първично главоболие F-вълната от лицев мускул е абнормна и фацитирана.

Резултатите отразяват състояние на повишена стволова мотоневронна възбудимост и подкрепят хипотезата за първична стволова дисфункция при пациенти с първично главоболие.

Ключови думи: главоболие, F-вълна, мозъчен ствол

ВЪВЕДЕНИЕ

Структурите на мозъчния ствол играят ключова роля в модуляцията и провеждане на болковите импулси (2). Докато стволите рефлекси, изучаващи стволите интерневронни функции, са класически изследвания при главоболие (2, 3), в литературата липсват данни за проучвания върху функциите на стволите мотоневрони.

Основен неврофизиологичен подход за оценка на мотоневронната функция, е методът на F-вълната. При нея антидромен импулс, който пропагират към алфа-мотоневрон в предния рог на гръбначния мозък, се връща ортодромно по същия аксон (1). При стимулиране на лицев нерв антидромният импулс пропагират към ядрото на n. facialis и се връща ортодромно (8). Въпреки, че F-вълната от лицев нерв е описана преди повече от 25 години (13, 14), липсват общоприети референтни стойности за латенцията и амплитудата на отговора при достатъчен брой здрави контроли (16).

Целта на настоящото проучване е чрез изследване на F-вълна от лицев нерв да се оцени стволата мотоневронна функция и нейното

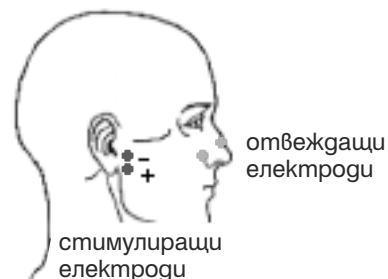
motoneurons in primary headache and support the concept of possible primary brainstem dysfunction in these disorders.

Key words: brainstem, F-wave, headache

участие при пациенти с различни видове първично главоболие.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Използвана е методика на отвеждане на F-вълна при стимулация на n. zygomaticus и отвеждане от m. nasalis (Фигура 1). Използвана е супрамаксимална електростимулация с продължителност 0,2 ms двустранно, при двустранно отвеждане от мускула. Използвана е супрамаксимална стимулация и усредняване на 10 отговора. Всички изследвания са проведени в покой и с повърхностни електроди.



Фигура 1. Метод на изследване на F-вълна от m. nasalis и електростимулация на n. facialis

Отчитани са следните параметри на F-вълната: латенция, продължителност, отношение F/M и честота на поява, като основно внимание е

насочено към параметрите латенция и честота на поява.

Бяха изследвани 19 пациенти (16 жени и 3 мъже, на възраст средно $37,14 \pm 12,80$ години) с епизодична мигрена без аура (4) извън пристъп.

Бяха изследвани 52 пациенти (38 жени и 14 мъже, на възраст средно $42,02 \pm 13,39$ години) с хронично тензионен тип главоболие (ХТГ) (4). Главоболието е двустранно (при 22 пациенти) или двустранно с преобладаваща страна (при 30 пациенти).

Двадесет и трима здрави доброволци (15 жени и 8 мъже, средна възраст $32,02 \pm 6,6$ години) бяха използвани за контролна група.

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:

При стимулация на n. facialis и отвеждане с повърхностни електроди от m. nasalis при всички изследвани пациенти и при контролната група здрави се отведе ясно конфигурирана F-вълна. Средните стойности на латенцията, продължителността, отношението F/M в % площта и честотата на поява в % са представени на Таблица 1.

Таблица 1. Неврофизиологични данни за F-вълна от лицев нерв.

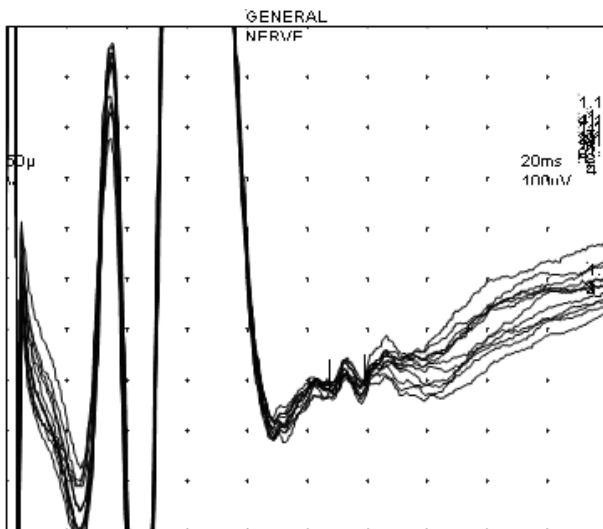
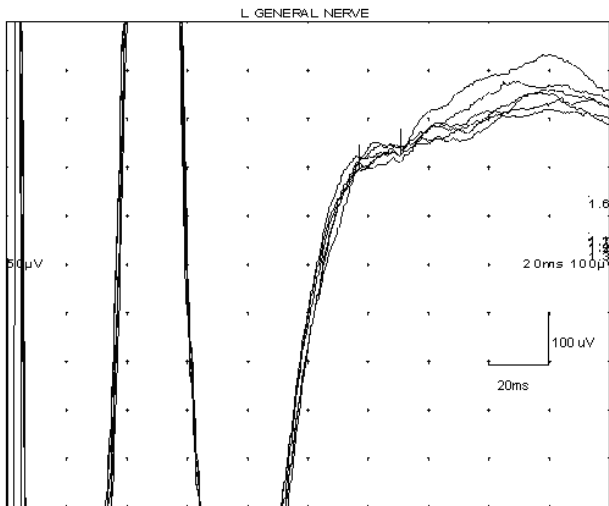
Група	Страна с болка (дясна страна при контролната група)				Страна без болка			
	Латенция (ms)	Продължителност (ms)	Отношение F/M (%)	Честота на поява (%)				
Контролна група N = 23	12,75	0,86	1,76	78,69				
SD	0,88	0,32	0,90	14,86				
Мигрена N = 19	9,47*	0,73	2,29	86,47	9,99*	0,71	1,68	81,11
SD	1,22	0,24	0,99	11,69	1,77	0,28	1,15	21,47
Хронично тензионен тип двустранно N = 22	10,13*	0,88	2,48*	91,50*	10,57*	0,77	2,49	86,00
SD	1,62	0,31	1,13	16,31	2,04	0,33	1,57	14,29
Хронично тензионен тип едностранно N = 30	9,60*	1,09	3,62*	87,08*	10,21*	0,72	2,95	92,50*
SD	1,77	0,41	2,06	15,66	1,68	0,21	2,87	13,88

При пациентите с мигрена без аура F-вълната е със скъсена средна начална латенция ($p < 0,001$), в сравнение с контролната група здрави (Фигура 3). Това скъсяване е двустранно, като е по-изразено на страната на главоболието. В тази група не се установиха значими разлики в останалите параметри, като продължителност, F/M амплитудно съотношение в % и честота на поява в %

(Таблица 1).

При пациентите с ХТГ F-вълната е със скъсена средна латенция ($p < 0,001$), с увеличено амплитудно съотношение F/M% ($p < 0,01$) и с увеличена честота на поява ($p = 0,01$) в сравнение с контролната група здрави (Фигури 2-5, Таблица 1). Тези отклонения са статистически значими както при двустранно, така и при ХТГ с преобладаваща страна

(Таблица 1). Промените са изразени двустранно, като отклонението е по-изразено от страната на болката, ако има такава. При групите пациенти с ХТГ не се установиха значими разлики в продължителността на отговора (Таблица 1).

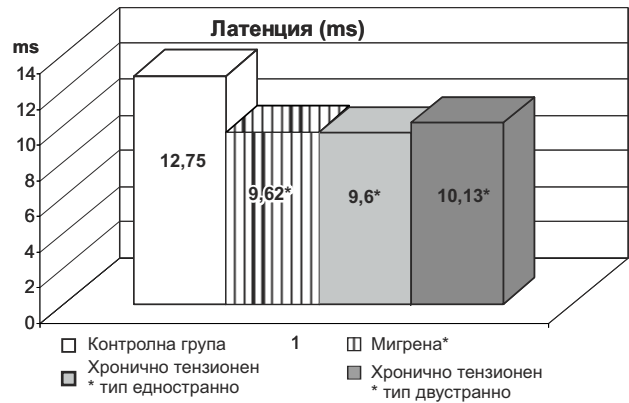


Фигура 2. Запис на F-вълна от m. nasalis:
 А. При здрав;
 Б. При пациент с хронично тензионен тип главоболие.

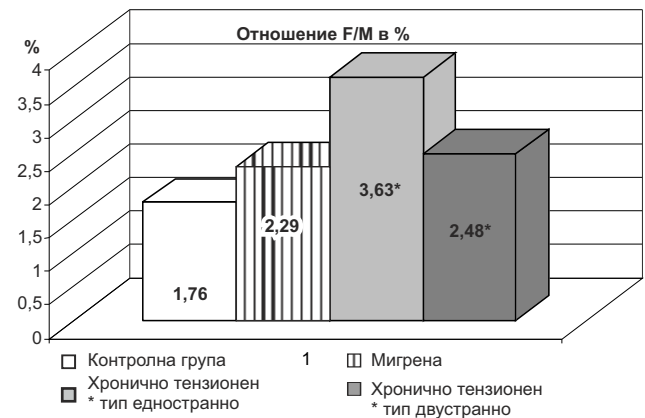
При различните групи пациенти с първично главоболие се установи различен патерн на статистически значима промяна в параметрите на F-вълната:

При пациентите с мигрена F-вълната от лицев нерв е със скъсена средна начална латенция двустранно ($p < 0,001$).

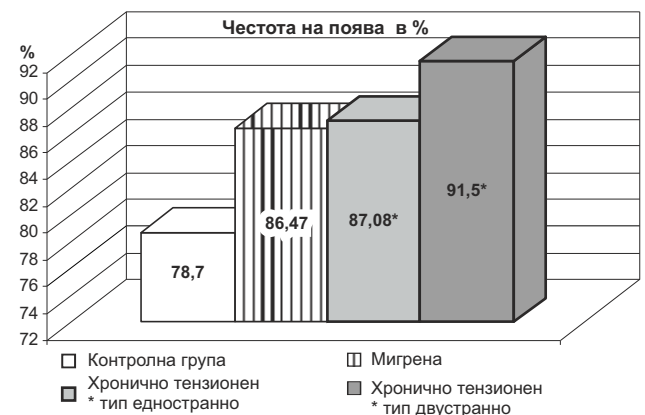
При пациентите с ХТГ F-вълната е със скъсена средна латенция ($p < 0,001$), с увеличено амплитудно съотношение F/M% ($p < 0,05$) и с увеличена честота на поява ($p < 0,001$).



Фигура 3. F-вълна от от m. nasalis при пациенти с главоболие - латенция (* $p < 0,05$).



Фигура 4. F - вълна от от m. nasalis при пациенти с главоболие - отношение F/M в % (* $p < 0,05$).



Фигура 5. F - вълна от от m. nasalis при пациенти с главоболие - честота на поява (* $p < 0,05$).

ОБСЪЖДАНЕ:

Интересна възможност за изследване на ролята на комплексните стволони възбудни и инхибиторни механизми при главоболие е изследването на мотоневронната функция, която има строга и проста сегментна организация, чрез използване на метода на F-вълната (7). Тригеминалните мотоневрони са идеална система за изучаване на вътрешните механизми за контрол на мотоневронната възбудимост при главоболие (11), но засега не е достъпна методика за изследване на F-вълна от тригеминален нерв. Функцията им е свързана с функцията на интерневроните, която обикновено е потискаща или инхибиторна (1, 9). Затова ние сме се спрели на метода за F-вълна от лицев нерв, чиито мотоневрони също са с понтинна локализация и могат да дават информация за стволоните невроналните процеси.

F-вълната е може би най-чувствителното и надеждно рутинно изследване, позволяващо едновременно оценка на функционалното състояние на моторните периферни влакна и техните проксимални сегменти, както и оценка на мотоневронната възбудимост и оттук на функциите на централната нервна система. (5). Анализът на F-вълната от лицев нерв изисква оценка на отделните параметри на отговора, както и обсъждане на тяхната физиология.

В нашето изследване за норма са приети стойностите на F-вълна от m. nasalis. Този мускул е определен поради това, че е най-добре конфигуриран и технически е най-лесен за рутинно изследване. От стандартните параметри на F-вълната (латенция, амплитуда и др.) тези, които в най-голяма степен имат нормално разпределение, минимална вариация и ниски стандартни отклонения, са минималната латенция (отразяваща провеждането по най-бързите влакна),

амплитудното отношение F/M и честотата на поява (5, 15, 16). Затова именно тези параметри сме оценявали и ние при пациентите с първично главоболие.

В нашето проучване при всички групи пациенти F-вълната от лицев нерв е абнормна в сравнение с контролната група здрави. Отчетените абнормности показват свръхзасилена (фацитирана) F-вълна от лицевия нерв при пациенти с първично главоболие.

Максималният ефект на фацитация се представя чрез скъсяване на латенцията и увеличаване на амплитудата (5, 16). Латенцията е показател за времето, необходимо за генерирането от стимулацията импулс да пропагира през гръбначния мозък (в случая през мозъчния ствол) до съответния мускул (5). Амплитудата и честотата на поява корелират с броя на възбудените при стимулация моторни единици (5). При изследваните от нас пациенти скъсената латенция показва свръхвъзбудимост на лицевите мотоневрони при групата пациенти с мигрена и хронично тензионен тип главоболие. При тези с ХТГ се установиха също и увеличена амплитуда (изразена чрез повишено отношение F/M) и повишена честота на поява. Промените показват, че при тази група с ХТГ ефектът на фацитация на F-вълната е максимален.

В литературата няма проучвания върху F-вълна от лицев нерв при пациенти с главоболие. F-вълна от лицев нерв досега е изследвана изключително при пациенти с лицев хемиспазъм, който се свързва със свръхвъзбудимост на мотоневроните на лицевия нерв (6, 11). Много автори предполагат, че абнормния мускулен отговор при такива пациенти всъщност е една фацитирана F-вълна, и това доказва повишената възбудимост на лицевите мотоневрони (6,10). Интересно е предположението на Misawa и

съавт. (10), че тази абнормно променена F-вълна при лицев хемиспазъм има тригеминална аферентна верига, т.е. че може да се разглежда отчасти и като тригеминален рефлекс. Тя се получава по определение при супрамаксимална стимулация, но субмаксимална стимулация на кожата може също да предизвика абнормен мускулен отговор, който се интерпретира като свръхвъзбудена F-вълна (10). Съществува възможност част от влакната на лицевия нерв, който е чисто моторен нерв, да се активират след стимулация на кожни аференти, принадлежащи към тригеминалния нерв (10).

Що се отнася до предмета на нашето проучване - първичното главоболие, то резултатите показват повишена стволова мотоневронна възбудимост. Възможно е тази повишена възбудимост да е вторична от намалената инхибиторна активност на стволовите интерневрони, което е характерно за първичното главоболие и което беше демонстрирано от обсъждането на стволовите рефлексии. Така нашето проучване е единственото до момента при пациенти с главоболие, бъдещето ще потвърди или отхвърли горното твърдение.

Ogawa и съавт. (12) изказват хипотезата, че при лицев хемиспазъм кожни или мускулни аферентни тригеминални импулси повлияват и модифицират възбудимостта на мотоневроните на лицевия нерв. Възможно е подобно явление да е валидно и при мигрена и тензионен тип главоболие, при които участват освен централни и периферни патофизиологични механизми. Така мотоневронната свръхвъзбудимост при главоболие може да е резултат от намален централен инхибиторен контрол, но и да е провокирана от повишена периферна аферентна активност.

Важно за неврологичната практика е разграничаването на различен патерн на абнормност

на F-вълната при различните групи пациенти с главоболие. Установените абнормности в нашето проучване са свързани с показателите латенция при групата с мигрена, и с показателите латенция, отношение F/M и честота на поява при групите с ХТГ. Данните показват фацитация на отговора и при двете групи с главоболие, която е по-изразена при пациентите с хронично тензионен тип главоболие. Възможно обяснение на по-силно изразената абнормност на F-вълната от лицев нерв при хроничното тензионен тип главоболие е, че при него влиянието и на периферни фактори е несъмнено по-изразено, отколкото при мигрена.

Друга интересна находка в нашето проучване е двустранният характер на повечето абнормности на F-вълната от лицев нерв. Двустранни са промените и при мигрена, и при хронично тензионен тип главоболие, независимо от локализацията на болката. Двустранните абнормности отразяват наличието на по-висшестоящи надсегментни влияния върху стволовите мотоневрони, и са допълнително потвърждение на участието на централни механизми при първично главоболие.

В заключение F-вълната от лицев нерв може да се използва за оценка на мотоневронната стволова възбудимост, която е повишена при пациенти с първично главоболие. Предимство е установяването на различен патерн на абнормност при мигрена без аура и при хронично тензионен тип главоболие.

Обсъждането на получените от нас резултати е отчасти затруднено, поради липсата на сравнителни данни от други автори, но утвърждава метода на изследване на F-вълната от лицев нерв като подходящ метод за оценка на функцията на стволовите мотоневрони при първично главоболие.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Десислава Богданова,

УБАЛНП "Св. Наум",

Отделение по клинична неврофизиология,

ул. Любен Русев №1, София 1113, България

dessislava_bogdanova@yahoo.co.uk

Address for correspondence:

Desislava Bogdanova, M.D.

Department of Neurology, MU, Sofia

Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria

dessislava_bogdanova@yahoo.co.uk

ЛИТЕРАТУРА:

1. Миланов, Ив. Патогенеза и патофизиологични механизми на спастично повишения мускулен тонус. Мозъчносъдови заболявания, 1995, 2, 31-36.
2. Cecchini, A. Proietti, Sandrini, G., Fokin, Iv., Moglia, A., Nappi, G. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. Cephalalgia, 2003, 23 (s1), 33-41.
3. Ellrich, J. Trigeminal nociceptive reflexes. Mov. Disord., 2002, 17 suppl.2, 41-44.
4. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia, 2003, 24 (Suppl.1), 1-136.
5. Fisher, M.A. F-waves - physiology and clinical uses. Scientific World Journal, 2007, 2, 144-160.
6. Ishikawa, M., Namiki, J., Takase, M., Kojima, A., Kawase, T. F-waves of the facial muscles in healthy control subjects and in

- patients with peripheral facial nerve disturbance. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 1999, 39, 167-174.
7. Ishikawa, M., Namiki, J., Takase, M., Kawase, T. F-waves and facilitated late responses of the mentalis muscle in patients with a cerebrovascular accident. Neurol Res., 2000, 22(6), 576-582.
8. Melita, A., Tronteli, J., Tronteli, J. Reflex arc of the first component of the human blink reflex: a single motoneurone study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978, 41, 538-547.
9. Milanov, I. G. F-wave for assessment of segmental motoneurone excitability. Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 1992, 32, 11-15.
10. Misawa, S., Kuwabara, S., Ogawara, K., Hattori, T. Abnormal muscle responses in hemifacial spasm - F waves or trigeminal reflexes? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2006, 77(2), 216-218.
11. Montagna P_Hlt160681960_Hlt160681960 Hypothalamus, sleep and headaches. Neurol Sci. 2006 May, 27 Suppl 2, S138-143.
12. Ogawara, K., Kuwabara, S., Kamitsukasa, I., Mizobuchi, K., Misawa, S., Hattori, T. Trigeminal afferent input alters the excitability of facial motoneurons in hemifacial spasm. Neurology, 2004, 25, 62(10), 1749-1752.
13. Trontelj, J. A study of the F response by single fibre electromyography. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Edited by Desmedt, J.E., Karger, Basel, 1973, 3, 318-322.
14. Trontelj, J., Trontelj, M. F- responses of human facial muscles. J Neurol Sci, 1973, 20, 211-222.
15. Wedekind, C., Klug, N. Facial F wave recording: a novel and effective technique for extra- and intraoperative diagnosis of facial nerve function in acoustic tumor disease. Otolaryngol Head Neck Surg., 2003, 129(1), 114-120.
16. Wedekind C, Stauten W, Klug N. A normative study on human facial F waves. Muscle Nerve, 2001 Jul, 24(7), 900-904.

ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА - НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ**РЕЗЮМЕ****ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА -
НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ**

*проф. Ив. Миланов, д-р С. Иванова,
доц П. Колев, д-р Д. Богданова, д-р О. Асенов*

СБАЛНП Св. Наум

В последните десетилетия лечението на мигренното главоболие дава добри резултати поради предлагането на нови терапевтични възможности. Прилага се както индивидуално съобразено пристъпно лечение, така и профилактика за редукция на честотата, продължителността и интензивността на пристъпите от главоболие. Поради фактът, че честотата на мигренните атаки и злоупотребата с аналгетици са рискови фактори за прогресия на заболяването се предполага, че профилактичното лечение може да намали риска за това.

Tanacetum parthenium е растителен продукт, използван предимно като профилактичен медикамент. Проведени са няколко проучвания, като някои доказват ефективността на Tanacetum parthenium, а други не намират сигнификантна разлика с плацебо. Американският Консорциум за лечение на главоболието го класира като профилактичен медикамент, група В, което означава, че са налице категорични данни от няколко рандомизирани проучвания, но все още научната подкрепа не е оптимална.

Tanacetum parthenium има противовъзпалителни и миорелаксирани свойства. Основната активна

SUMMARY**PROPHYLAXIS OF MIGRAINE -
NEW OPPORTUNITIES**

*Iv. Milanov, S. Ivanova,
P. Kolev, D. Bogdanova, O. Asenov*

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

Patients with migraine headaches can now be offered both acute abortive therapy and preventive therapy to reduce the frequency, duration and intensity of episodes.

Because attack frequency and medication overuse are risk factors for headache progression, it is possible that preventive medication may also reduce the risk of progression.

Tanacetum parthenium has been the herbal remedy most studied for prevention of migraine. Some trials have shown it to be an effective agent and the US Headache Consortium listed the quality of evidence for Tanacetum parthenium as migraine prophylaxis as Grade B (some evidence from randomized trials, but scientific support was not optimal)

Tanacetum parthenium is seemed to inhibit the synthesis of leucotrienes, prostaglandins and thromboxanes which mediate inflammation. In addition it is claimed to inhibit platelet aggregation and induce smooth muscle relaxation.

The use of Tanacetum parthenium is contraindicated in pregnancy, in individuals with allergies. Abrupt discontinuation may increase migraine frequency. Rebound headaches and anxiety may occur. A "post -

съставка е parthenolide. Приема се че parthenolide инхибира синтеза на левкотриен, простагландини, тромбосан. Parthenolide инхибира тромбоцитната агрегация и серотониновата секреция.

Рязкото спиране на Tanacetum parthenum може да увеличи честотата на мигренните пристъпи и да доведе до тревожност. Описан е rebound феномен, т.нар. "пост Tanacetum parthenum синдром". Tanacetum parthenum е противопоказан при бременност и кърмене, при активно кървене, прием на антикоагуланти, при деца под 2 години. Препоръчва се прекъсването му най-малко 14 дни преди предварително планирана дантална манипулация или хирургична интервенция.

В центъра по главоболие в СБАЛНП "Св. Наум" бе проведено наблюдение на група пациенти, третирани с Migrenon за три месеца с показание профилактика на мигрена. В клиничното наблюдение бяха включени 21 болни, жени и мъже, предварително диагностицирани като мигрена с и без аура, съобразно критериите на второто издание на Международното Дружество по Главоболие. Поставените от нас критерии за ефективност бяха броя на мигренните пристъпи, средна продължителност на самия пристъп, тежест на болката, наличие на симптоми, придружаващи пристъпа, вид и количество на допълнително приемани медикаменти. Резултатите бяха обобщени след обработка на данните от дневниците на пациентите.

Бъдещи проучвания, фокусирани върху емпирично лечение и повлияване на патофизиологичните механизми, както и генетичните фактори, които отключват и преципитират мигренното главоболие ще продължат да се иницират.

Tanacetum parthenum syndrome" has been described. Based on pharmacologic activities, it is contraindicated in individuals with active bleeding, hemostatic disorders, or drug - related hemostatic problems. Discontinue use prior to dental or surgical procedures, generally at least 14 days before.

An observation of Migrenon (standardized 5 % vacuum extraction of Tanacetum parthenum) for migraine prophylaxy was conducted at St Naum Hospital. Twenty one female and male patients suffered from migraine with and without aura according to International Headache Society criteria were enrolled and were treated for three months. Our efficacy parameters were the number of attacks, duration and intensity of migraine attacks, mean duration of the single attack, number of days with accompanying migraine symptoms and amount of additionally taken medication. The results are good and are based upon patient's diaries.

Future treatment options that focus on empirical therapy and the pathophysiologic mechanisms and genetic factors that initiate and perpetuate migraine headaches will continue to advance and expand the effectiveness and choices available to both patients and their physicians in the coming years.

Мигрената е първичен тип главоболие, което преобладава сред младата, творческа възраст - между 25 и 55 години, по - често засяга жени, отколкото мъже - 3:1 (1). Болестността в България е 1,8% за мъжете и 8,0% за жените (2). В последните десетилетия лечението на мигренното главоболие дава добри резултати поради предлагането на нови терапевтични възможности. Прилага се както индивидуално съобразено пристъпно лечение, така и профилактика за редуция на честотата, продължителността и интензитета на пристъпите от главоболие. Нерядко болката при мигрена нарушава качеството на живот на болния, води до инвалидизация, както и до директни и индиректни финансови загуби.

Приблизително 90% от мигрено болните имат средно тежка до тежка по интензитет болка, 3/4 са с намалена възможност да извършват рутинна физическа активност по време на пристъп, а при 1/3 се налага постелен режим (3, 4, 5, 6). Проучване, проведено в Америка установява, че повечето пациенти са съсредоточени в лечението на мигренния пристъп и пренебрегват профилактиката (3, 4, 5, 6), която би могла да осигури контрол върху заболяването.

Поради фактът, че честотата на мигренните атаки и злоупотребата с аналгетици са рискови фактори за прогресия на заболяването се предполага, че профилактичното лечение може да намали риска за това (7, 8, 9, 10).

Макар че не е синтезиран нито един специфичен за профилактика на мигрена медикамент, редица вещества доказват своята ефективност при прилагането им. Сред тях се нареждат и някои от растителен произход. Tanacetum parthenium е растителен продукт, използван предимно като профилактичен медикамент. Систематичен преглед на клиничните проучва-

ния за профилактика на мигрена с Tanacetum parthenium сочи съществуването на няколко публикации за приложението му като монотерапия (14). Докато три от тях доказват ефективността на Tanacetum parthenium (11, 12, 23), то четвъртото не намира сигнификантна разлика с плацебо групата (15). Американският Консорциум за лечение на главоболието го класира като профилактичен медикамент, група В, което означава, че са налице категорични данни от няколко рандомизирани проучвания, но все още научната подкрепа не е оптимална (13).

Tanacetum parthenium има противовъзпалителни и миорелаксиращи свойства. Основната активна съставка е parthenolide. Приема се че parthenolide инхибира синтеза на левкотриен В4, простагландини, тромбоксан В2, медиращи възпалителния процес (17). Противовъзпалителният ефект включва инхибиция на клетъчната фосфолипаза, което предпазва освобождаването на арахноидонова киселина (18). Проучване от 2002 г. показва, че parthenolide намалява активността на NF-капа В комплекс с резултат инхибиране транскрипцията на възпалителни протеини (16). Parthenolide инхибира тромбоцитната агрегация и серотониновата секреция (19, 25, 26). Счита се, че най - вероятно неизвестна съставка от Tanacetum parthenium осъществява селективна блокада на волтажно зависимите калиеви канали, което води до спазмолитичен ефект (20).

Tanacetum parthenium е използван освен при мигрено главоболие и при ревматоиден артрит и някои алергии. В народната медицина се използва при крампи, дисменорея и като антисептик за външна употреба. Има някои съобщения, че ефектът при гореизброените показания може да настъпи след няколкоседмична употреба, но престижни публикации потвърждаващи подобна

ефективност не съществуват. Рязкото спиране на Tanacetum parthenum може да увеличи честотата на мигренните пристъпи и да доведе до тревожност. Описан е rebound феномен, т.нар. "пост Tanacetum parthenum синдром", който включва тревожност, инсомния, схващане, болка (21). Поради миорелаксиращия ефект върху гладката мускулатура, Tanacetum parthenum е противопоказан при бременност (22). Поради фармакологичните си характеристики е контраиндициран при активно кървене, изисква особено внимание при наличие на анамнеза за кървене, заболявания на хомеостазата, при прием на антикоагуланти, аспирин и други нестероидни противовъзпалителни медикаменти. Препоръчва се прекъсването му най-малко 14 дни преди предварително планивана дантална манипулация или хирургична интервенция. Наличната информация сочи, че в сравнение с други групи контролно лечение, страничните ефекти не са по-чести при прием на Tanacetum parthenum (24). Tanacetum parthenum може да предизвика възпаление на оралната мукоза със загуба на вкуса, фото-чувствителност. Не се прилага при деца под 2 години, както и при бременност и кърмене.

Tanacetum parthenum е използван и в комбинация с други природни продукти. Обнадеждаващи резултати са получени при комбинацията му с рибофлавин и магнезий (29). Tanacetum parthenum е използван и при лечение на остър мигренен пристъп. Проведено е open-label проучване с 30 пациента като е прилагана сублингална комбинация от партенолид и гжинджифил, но само при по-леки пристъпи и още в самото начало - във фазата на леката болка. Резултатите демонстрират задоволителен ефект от страна на пациентите - в 59% от случаите (28).

В последните години са публикувани още две

клинични проучвания, като е използван CO₂ екстракция на Tanacetum parthenum в различни дози. Едното проучване доказва високо съотношение полза - риск (30, 31)

В центъра по главоболие в СБАЛНП "Св. Наум" бе проведено наблюдение на група пациенти, третирани с Migrenon с показание профилактика на мигрена.

Migrenon представлява течни капсули на висококочествен природен продукт - стандартизиран 5% екстракт от Tanacetum parthenum. Една течна капсула съдържа над 0,43 mg parthenolide. Migrenon се различава от другите препарати на Tanacetum parthenum по качеството на съставката, начина на получаване и фармацевтичната форма. Съставката е получена чрез патентован процес на вакуум екстракция. При него се постига 25 пъти по-висока концентрация, в сравнение със стандартната процедура на извличане. Така полученият продукт е с висока чистота и по-висока ефективност. Тази форма позволява бързо и цялостно усвояване на активната съставка.

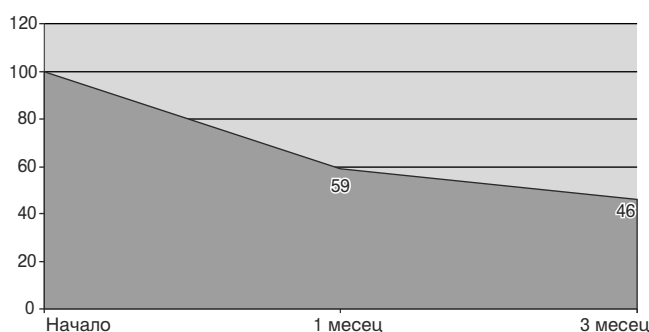
В клиничното наблюдение бяха включени 21 болни, жени и мъже, предварително диагностицирани като мигрена с и без аура, съобразно критериите на второто издание на Международното Дружество по Главоболие. Критериите за профилактика бяха съобразени и с Българския Консенсус за лечение на първичните типове главоболие. Бяха подбрани пациенти, които имат по-дълги и повече мигренни пристъпи месечно (четири или повече мигренни дни), но по-малко от десет. Всички пациенти бяха в състояние да разграничат мигренните главоболия от останалите видове главоболие. Пациентите не бяха провеждали друга профилактика в предходните четири седмици. В наблюдението не бяха включени пациенти с противопоказания за прием на Migrenon, пациенти с хронична мигрена и при

диагностициране на случаи със злоупотреба с аналгетици. Пациентите бяха на възраст между 28 и 54 години и приложената профилактична схема бе по три капсули Migrenop дневно през първия месец и по две капсули дневно през втория и третия месец от лечението. Първата визита включваше ретроспективно установяване на честотата и тежестта на пристъпите за последните месеци, както и уточняване на провежданото до момента лечение. Назначаването на Migrenop бе съпроводено с връчване на дневник на главоболието на всеки пациент и кратка инструкция за попълването му. Втората визита бе проведена след месец и последна - на третия месец след назначаване на терапията с Migrenop. На всяка визита бе провеждан физикален преглед и бе уточнявана поносимостта и наличието на странични явления.

Поставените от нас критерии за ефективност бяха броя на мигренните пристъпи, средна продължителност на самия пристъп, тежест на болката, наличие на симптоми, придружаващи пристъпа, вид и количество на допълнително приемани медикаменти.

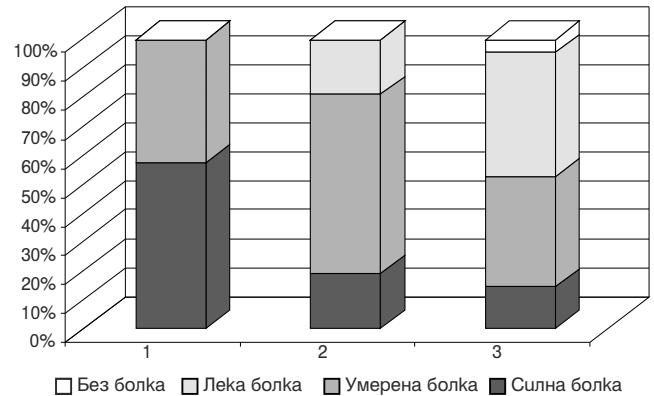
Резултатите бяха обобщени след обработка на данните от дневниците на болните. Сред нашите пациенти нямаше такива с непоносимост и странични явления към Migrenop и всички завършиха клиничното наблюдение.

По отношение на броя на мигренните пристъпи - наблюдавахме редукция с 54 % в края на третия месец - **Фигура 1**.



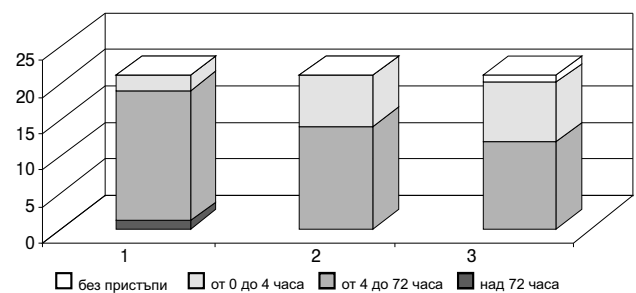
Фигура 1

По отношение на тежестта на болката - данните от дневниците на пациента сочат редукция на силната болка с 43% - **Фигура 2**.



Фигура 2

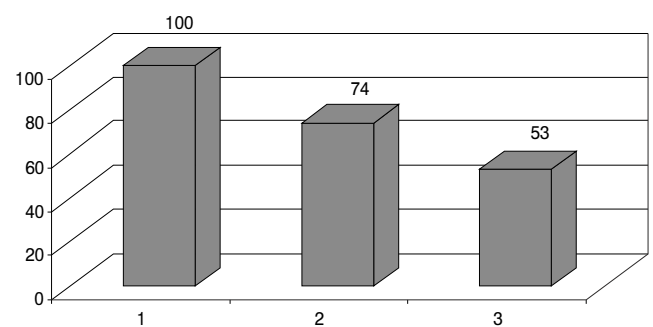
Намаляване броя на пристъпите с продължителност от 4 до 72 часа и изчезване на тези над 72 часа - **Фигура 3**.



Фигура 3

Наблюдавахме редукция на броя приети таблетки аналгетици, НСПВ, комбинирани медикаменти, използвани за повлияване на пристъпа от главоболие.

Пациентите отбелязаха намаление на гагетето и стомашния дискомфорт по време на пристъпите след назначаването на Migrenop - **Фигура 4**.



Фигура 4

Поради малкия брой на нашите пациенти, тези данни трябва да бъдат потвърдени в по-обширно проучване.

Възможно е част от отличните резултати да се дължи и на плацебо ефектът, който е доказан и при лечение на мигренната болка (32, 33). През последните години е видно, че немалък процент от населението има предпочитания за лечение с природни продукти и хранителни добавки, като в някои проучвания тази тенденция е наблюдавана след хора с по-висок социално-икономически статус и ниво на образование (34, 35, 36). Като предимство за някои болни може да се отбележи разпространяването на Migrenon като ОТС продукт. Не на последно място Migrenon е подходящ за онези пациенти, които проявяват непреодолими странични ефекти или са противопоказани за профилактика с добре утвърдените лекарствени групи. Назначаването му може да се обсъжда и като възможност за профилактика на мигрена при деца с оглед добрата толерантност и липса на значими странични ефекти.

Поради фактът, че Tanacetum parthenium е емпиричен природен, медицински продукт и все още липсват категорични доказателства за ефективност е индуцирано проучване при животински модели на мигрена. Tassorelli и сътрудници тестват различни екстракти на Tanacetum parthenium върху невроналната активация, предизвикана с нитроглицерин. Установено е, че концентрираният екстракт на parthenolide сигнификантно намалява нитроглицерин предизвиканата Fos експресия в nucleus caudatus n. trigemini. Пречистеният parthenolide инхибира нитроглицерин предизвиканата невронална активация и активацията на клетъчния фактор - карпа В. Тези данни потвърждават, че точно parthenolide е активната съставка на Tanacetum

parthenium в ролята му на антимигретен компонент и насочва изследователите към по-нататъшни клинични проучвания (27).

Нашият и световният опит сочат, че parthenolide има своето място сред арсенала от медикаменти за терапия на мигрената, по-подходящ за профилактика сред някои мигренни подгрупи. Необходимо е да се обсъди и комбинираното му прилагане при по-тежки случаи.

Бъдещи проучвания, фокусирани върху емпирично лечение и повлияване на патофизиологичните механизми, както и генетичните фактори, които отключват и преципитират мигренното главоболие ще продължат да се иницират. С правилния си избор очакваме терапевтичните възможности да бъдат по-ефективни, както по отношение на абортивното лечение на болката, така и при редукция на честотата на пристъпите в мигренната популация и в специфичните мигренни подгрупи.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Соня Иванова
СБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
ivanovasonia@gmail.com

Address for correspondence:

Sonya Ivanova, M.D.
Assoc. Prof. Pencho Kolev, M. D., PhD
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
ivanovasonia@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА:

1. Чипилски Л, Миланов И., Божинова В. Мигрена със и без аура в Наръчник за диагноза и лечение на първичните типове главоболия, 1999, стр.
2. Barsby RW, Knight DW, Mc Fadzean I. A chloroform extract the herb *Feverfew* blockes voltage-dependent potassium current recorded from single smooth muscle cells. *J Pharm pharmacol*, 1993, Jul; 45(7):641-5.
3. Bradley PR, ed, *British Herbal Compendium*, Vol 1, Bournemouth, England: British Herbal Medicine Association, 1992, 96-8.
4. Cady RK, et al. *Gelstat Migraine* (sublingually administrated feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild phase. *Med Sci Monit*, 2005; 11 (9): PI65 -9.
5. de la Fuente - Fernandez R., Shulzer M., Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol*, 2002; 1: 85 - 91.
6. De Weerd CJ, Bootsma HP, Hendriks H. Herbal medicines in migraine prevention: randomized, double - blind, placebo - controlled crossover trial of feverfew prevention. *Phytomedicine* 1996; 3:225.
7. Diener H.C., Plaffenrath V., Schnitker J., Friede M., Henneicke-von Zepelin H.H. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention - a randomized, double-blind, multicentre, placebo - controlled study. *Cephalalgia*, 2005, Nov; 25 (11): 1031 - 1041.
8. Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse - Phillips W, Nelson RF, Murray TJ. Impact of migraine and tension - type headache on life-style, consulting behavior and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 131 - 137.
9. Eisenberg DM, Dacis RB., Ettner SL. Et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990 - 1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*, 1998; 280: 1569-75.
10. Ferrari MD., The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 667 - 676.
11. Fernandes, R., Ferreira J.J., Sampaio C. The placebo response in studies of acute migraine. *The journal of pediatrics*, 2008, 527 - 533.
12. Gray, R. N., Goslin, R.E., McCrory D.S. et al. Drug treatment for the prevention of migraine headache. Technical Review 2.3, Agency for Health Care Policy and Research No 290-94-2025, National Technical Information Service accession 127953.
13. Groeneweg WA, Heptinstall S, A comparison of the effects of an extract of *Feverfew* and parthenolide, a component of *Feverfew* on human platelet activity in vitro. *J pharm Pharmacol* 1990; 42 (8): 553 - 557.
14. Heptinstall, S., Groenewegen, W.A., Spangenberg P. et al. Extract of feverfew may inhibit platelet behavior via neutralization of sulphhydryl groups. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39: 459 - 465.
15. Heptinstall, S. White A., Williamson, L. et al. Extract of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets. Johnson ES, et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *BMJ* 1985; 291:183-92. and polymorphonuclear leucocytes., 1985, *Lancet*: 1071 - 1074.
16. Johnson ES, et al. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *BMJ* 1985; 291:183-92.
17. Johnson, ES, Kadam, NP, Hylands, PJ. Efficacy of feverfew as prophylactic treatment of migraine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291 - 569
18. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62; 788 - 790.
19. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291:427 - 434.
20. Lanski SL., Greenwal M., Perkins A., et al. Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: expect the unexpected. *Pediatrics*, 2003; 111:981 - 995.
21. Leung JM., Dzankic S., Manku K. et al. The prevalence and predictors of the use alternative medicine in presurgical patients in five California hospitals. *Anesth Analog*, 2001; 93: 1062 - 1068.
22. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004; 291:493 - 494.
23. Maizels M., Blumenfeld A., Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache*, 2006, Mar, 46(3):531.
24. Makheja AN, Bailey JM, A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb *Feverfew* (*Tanacetum parthenium*). *Prostaglandins Leukot Med* 1982, Jun; 8 (6): 653 - 60.

25. Michel P., Dartiguel JF, Lindousli A, Henry P. Loss of productivity and quality of life in migraineurs among French workers: results from the GAZEL cohort. *Headache* 1997; 37:71 - 78.
26. Murphy, JJ, Heptinstall, JR. Randomised double - blind placebo controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet* 1988; 2: 189.
27. Palevitch, D., Earon G., Carusso R. Feverfew (Tanacetum parthenium) as a prophylactic treatment for migraine: A double-blind placebo-controlled study. *Phytother. Res.* 11: 507 - 511.
28. Pittler, MH, Vogeler, BK, Ernst, E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002286.
29. Pfaffenrath V., Diener H.C., Fisher M., Friede M., Henneicke-von Zepelin H.H. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis - a double blind, multicentre, randomized placebo - controlled dose - response study. *Cephalalgia*, 2002; 22(9):523 - 532.
30. Reuter U, et al. Nuclear factor-kappa B as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol*, 2002; 51: 507-16.
31. Scher AI, Stewart WF, Ricc JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in population-based study. *Pain* 2003; 106: 81-89.
32. 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
33. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WR, Kolonder K., Liberman J., Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationship to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia* 2003; 23: 519-527.
34. Stewart WF, Lipton RB., Simon D. Work - related disability: results from the American Migraine study. *Cephalalgia* 1996; 16: 231 - 238.
35. Sumner H, Salan U, Knight D, Hoult J, Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase in leucocytes by feverfew. Involvement of sesquiterpene lactones and other components. *Biochem Pharmacol* 1992, Jun 9; 43 (11): 2313-20.
36. Tassorelli C. et al. Parthenolide is the component of tanacetum parthenium that inhibits nitroglycerin-induced Fos activation: studies in the animal models of migraine. 2005, *Cephalalgia*; 25(8): 612 - 621.

СРАВНЕНИЕ НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА И ХРОНИЧНА МИГРЕНА

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА И ХРОНИЧНА МИГРЕНА

Нино Чаушев

УСБАЛНП Св. Наум

Мигрената и хроничното ежедневно главоболие са заболявания с широко разпространение и голяма социална значимост, засягащи респективно около 12% (6) и 5% (8) от общата популация. Тези заболявания могат да нарушат качеството на живот на болните. Над 70% имат нарушена работоспособност по време на мигренен пристъп (21), а качеството им на живот е значително по-ниско спрямо това на хората не страдащи от това заболяване (14). Хроничното ежедневно главоболие (в това число и хроничната мигрена) оказва дори още по-пагубно влияние върху качеството на живот на болните (17,16).

Ключови думи: епизодична мигрена, хронична мигрена, качество на живот, неработоспособност, въпросници, профилактично лечение.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE COMPARISON BETWEEN PATIENTS WITH EPISODIC AND CHRONIC MIGRAINE

Chaushev N.

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

Migraine and chronic daily headache are diseases with enormous prevalence and social significance that affect respectively 12% (6) and 5% (8) of the general population and impair the quality of life of the patients. Over 70% have disability during migraine episodes (21) and their quality of life is significantly reduced in comparison with healthy controls (14). The effect of chronic daily headache (including chronic migraine) on quality of life is even more devastating than of episodic migraine (17,16).

Key words: episodic migraine, chronic migraine, quality of life, disability, questionnaires, preventive treatment.

Мигрената е заболяване с широко разпространение и голяма социална значимост (2), засягащо 18 % от жените и 6 % от мъжете. Тя предизвиква краткотрайна, но често повтаряща се временна нетрудоспособност като възпрепятства работата, ежедневните дейности, семейните задължения, социалните планове, причинява страдание и емоционален дистрес, нарушава качеството на живот на болния. Тъй като мигрената засяга предимно млади индивиди в активна възраст, трудозагубите свързани с временната нетрудоспособност, водят до големи директни и индиректни загуби за семейството и обществото (2,13). Болните с мигрена имат по-ниско качество на живот от тези с други хронични заболявания като артериална хипертония и диабет (18). Влиянието на главоболието върху обширни аспекти от ежедневието на болните обуславя търсенето и все по-широката употреба на различни въпросници за качество на живот в ежедневната клинична практика.

Повечето проучвания изследват влиянието на епизодичната мигрена върху качеството на живот, а малко са тези разглеждащи хроничната мигрена. Ежедневното главоболие и прием на медикаменти при хронифициране на мигрената имат още по-пагубен ефект върху качеството на живот и работоспособността на пациента.

За пръв път "хроничната мигрена" е представена като усложнение на мигрената във втората публикация на Международната класификация на главоболията през 2004 година. Според нея хронична мигрена е налице при над 15 пристъпа месечно през 3 последователни месеца. Според ревизията на тази класификация през 2006 година, поне 8 от тези пристъпи трябва да отговарят на критериите за мигрена без аура и/или да се облекчават след приложение на триптан. Според критериите на Silberstein и Lipton хроничната или трансформирана мигрена принадлежи към синдрома на хронично ежедневно главоболие, който включва още хронично тен-

зионен тип главоболие, хемикрания континуа и ново ежедневно персистиращо главоболие. Хроничната мигрена представлява около половината случаи на хронично главоболие в популацията и до 80 % в болничните звена. Честота и в общата популация е 2-4 %. Годишната честота на трансформация на епизодичната мигрена в хронична в популацията е около 3 % (8).

В процеса на трансформирането, броят на пристъпите зачестява в продължение на много години и до хронична мигрена се достига постепенно при жени на около 40 годишна възраст. Характера на мигренния пристъп се променя във времето - главоболието намалява по сила и придружаващите симптоми стават по-слаби, и поредки. Развива се ежедневно главоболие, което се състои от продължително фоново тензионно главоболие, върху което се наслаждат пристъпи от мигренно главоболие. Тези пациенти злоупотребяват години наред с аналгетици, което допринася за влошаване качеството им на живот.

Въпросници за на качество на живот при пациенти с мигрена

Качеството на живот по определение на СЗО е "възприятието на индивида за мястото му в живота, в контекста на културната и ценностната система, в която той живее, и във връзка с неговите цели, очаквания, стандарти и интереси. Обширно понятие, повлияно по комплексен начин от физическото здраве на човека, неговото психично състояние, степента му на независимост, социалните контакти и тяхната възимовръзка с околната среда". Оценката на качеството на живот се извършва с помощта на въпросници, които биват общи (имат универсално приложение и са подходящи за сравнение между различни болести и популации) и специфични (отразяват специфичното влияние на дадено заболяване върху качеството на живот на пациента). От общите въпросници, най-широко използван (включително и при мигрена) е Medical Outco-

mes Study Short Form 36 Health Survey - SF-36 (Quality Metric Inc.), който е преведен и адаптиран на много езици, в това число и на български език по време на междурядния проект за измерване на качеството на живот IQOLA (International Quality of Life Assessment Project). Този въпросник се състои от 36 въпроса които изследват влиянието на дадено заболяване по 8 базови субскали: физическа функция, соматична болка, ограничения във функциите дължащи се на физически проблеми, ограничения във функциите дължащи се на емоционални проблеми, психично здраве, социален живот, жизненост, и общо възприятие за здравето (1). Въпросника дава възможност за изчисляване и на два обобщени показателя за физическо и психическо здраве.

SF-36v2 Standard

1. В най-общ смисъл, бихте ли казали, че Вашето здраве е:

Отлично	▼ <input type="checkbox"/> 1
Много добро	▼ <input type="checkbox"/> 2
Добро	▼ <input type="checkbox"/> 3
По-скоро лошо, отколкото добро	▼ <input type="checkbox"/> 4
Лошо	▼ <input type="checkbox"/> 5

2. Как бихте оценили здравето си сега, в сравнение с това преди една година?

Много по-добро сега, отколкото преди една година	▼ <input type="checkbox"/> 1
В известна степен по-добро сега, отколкото преди една година	▼ <input type="checkbox"/> 2
Приблизително същото, както преди една година	▼ <input type="checkbox"/> 3
В известна степен по-лошо сега, отколкото преди една година	▼ <input type="checkbox"/> 4
Много по-лошо сега, отколкото преди една година	▼ <input type="checkbox"/> 5

3. Следващите въпроси се отнасят до дейности, които бихте извършвали през един типичен ден. Ограничава ли Ви Вашето здраве сега в изпълнението на тези дейности? Ако да, в каква степен?

	Да, ограничава ме много	Да, ограничава ме малко	Не, не ме ограничава въобще
a Енергични дейности, като бягане, вдигане на тежки предмети, участие в силови спортове	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
b Умерени дейности, като преместване на маса, чистене с прахосмукачка, работа в градината или каране на колело	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
c Вдигане или пренасяне на хранителни продукти	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
d Изкачване на няколко етажа стълби	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
e Изкачване на един етаж стълби	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
f Навеждане, коленичене или клякане	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
g Вървене повече от един километър	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
h Вървене няколко стотин метра	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
i Вървене до сто метра	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3
j Къпане или обличане самостоятелно	▼ <input type="checkbox"/> 1	▼ <input type="checkbox"/> 2	▼ <input type="checkbox"/> 3

SF-36v2 TM Health Survey © 1996, 2004 Health Assessment Lab, Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved. SF-36 a registered trademark of Medical Outcomes Trust (IQOLA SF-36v2 Standard, Bulgaria (Bulgarian))

От специфичните въпросници за оценка на качеството на живот при пациенти с мигрена широко разпространение пругобу Migraine Specific Quality of Life Questionnaire - MSQ version 2.1 (GlaxoWellcome Inc.). Този въпросник се състои от 14 въпроса групирани в 3 субскали (рестрикция и превенция на дейностите, и емоционално състояние), отразяващи специфичното влияние на мигрената върху качеството на живот. Българската версия на този въпросник е в процес на валидиране.

MSQv2.1

1. През последните 4 седмици, колко често мигрената е оказвала **влияние** на отношенията Ви със семейството, с приятелите и други Ваши близки? (Моля изберете само **един** отговор)

- 1 Нито веднъж
- 2 Съвсем рядко
- 3 Понякога
- 4 В значителна част от времето
- 5 През повечето време
- 6 Непрекъснато

2. През последните 4 седмици, колко често мигрената е **пречела** на дейностите, които извършвате през свободното си време като четене или спортуване? (Моля изберете само **един** отговор)

- 1 Нито веднъж
- 2 Съвсем рядко
- 3 Понякога
- 4 В значителна част от времето
- 5 През повечето време
- 6 Непрекъснато

3. През последните 4 седмици, колко често сте имали **затруднение** в работата или ежедневните дейности поради проява на симптоми на мигрена? (Моля изберете само **един** отговор)

- 1 Нито веднъж
- 2 Съвсем рядко
- 3 Понякога
- 4 В значителна част от времето
- 5 През повечето време
- 6 Непрекъснато

Copyright 1992, 1996, 1998 Glaxo Wellcome Inc.

Друг често употребяван е френският въпросник Qualitu de Vie et Migraine - QVM (19). Съществува и английска версия на въпросника (12). Този специфичен за качество на живот при мигрена въпросник, се състои от 20 въпроса като изследва специфичното влияние на мигрената по 4 индекса: психологичен, функционален, социален, и медицински, от които може да се изчисли един глобален индекс.

QVM

Въпросник за качество на живот при мигрена - Qualitu de Vie et Migraine (QVM Questionnaire)

През последните 3 месеца, до каква степен е бил нарушен начинът Ви на живот.....:

1 = изобщо 2 = малко 3 = умерено 4 = доста
5 = много

- 1.поради това, че мигренните пристъпи са били болезнени?
- 2.поради това, че мигренните пристъпи са били продължителни?
- 3.поради това, че мигренните пристъпи са били честни?
- 4.поради съпътстващите мигрената симптоми (дразнене от светлина или шум, загене, повръщане и др.)?
- 5.поради това, че е трябвало да се консултирате с лекар за мигрената?
- 6.поради това, че е трябвало да избягвате определени неща или дейности заради мигрената (напр. алкохол, тютюнопушене, задумена среда, определени храни, ранно събуждане или късно заспиване, пътуване, спорт и др.)?
- 7.от лечението на мигрената?
- 8.от страх, че ще получите нов пристъп на мигрена?

За оценка на нарушената работоспособност при пациенти с мигрена широко приложение има въпросника MIDAS - Migraine Disability Assessment (22). MIDAS е кратък и надежден въпросник, преведен и валидиран на много езици. Състои се от 5 въпроса относно влиянието на главоболието върху ежедневните дейности през последните 3 месеца. Въпросника има четири степени на тежест (I - няма или минимално нарушена работоспособност; II - леко нарушена работоспособност; III - умерено нарушена работоспособност; IV - тежко нарушена работоспособност).

MIDAS

1. Колко дни през последните 3 месеца не сте били на работа или училище поради главоболие?

_____ дни

2. Колко дни през последните 3 месеца Вашата продуктивност в работата или училище е била намалена на половина или повече поради главоболие?

(Моля не включвайте дните от въпрос 1, в които не сте били на работа или училище)

_____ дни

3. Колко дни през последните 3 месеца, не сте изпълнявали домакинските си задължения поради главоболие?

_____ дни

4. Колко дни през последните 3 месеца Вашата продуктивност в домакинската работа е била намалена наполовина или повече поради главоболие?

(Моля не включвайте дните от въпрос 3, в които не сте извършвали домакинска работа)

_____ дни

5. Колко дни през последните 3 месеца сте пропуснали семейни, социални или планирани мероприятия през свободното време поради главоболие?

_____ дни

A. Колко дни през последните 3 месеца сте имали главоболие ?

(ако главоболието е продължило повече от един ден, включете всеки един ден)

_____ дни

Б. По скалата от 0 до 10, посочете средната тежест на главоболието?

(0- няма болка, 10- болката е непоносима) 0-10

Качество на живот при пациенти с епизодична и хронична мигрена

Качеството на живот и работоспособността на пациентите с хронична мигрена са по-силно нарушени от колкото при тези с епизодична. Meletiche et al. (16) сравняват качеството на живот и работоспособността на пациенти с хронична и епизодична мигрена, като използват въпросниците SF-36 и MIDAS. Болните с хронична мигрена са имали средно 69 дни с главоболие през последните 3 месеца, а тези с епизодична - 18. Пациентите с хронична мигрена са имали по-ниски резултати по всички домейни на SF-36 и по-тежко нарушена работоспособност по MIDAS (70.7 срещу 27.3). От тези данни авторите правят заключение, че с прогресията на епизодичната мигрена в хронична, тяхното качество на живот и работоспособност намаляват. Подобни резултати се съобщават и от други автори в последващи проучавания. Vigal et al. (3), сравняват нарушението на работоспособността при

пациенти с епизодична и хронична мигрена, като използват въпросника MIDAS. В групата с хронична мигрена, близо 70% са били с медикаментозна злоупотреба, получавали са повече пристъпи на главоболие през последните 3 месеца (66.7 срещу 15.5), пропускали са повече дни от работа или училище (5.3 срещу 2.3), били са повече дни с намалена ефективност на работа или училище (11.9 срещу 4.6), повече дни с пропуснати домакински дейности (16.5 срещу 3.3) и пропуснати семейни, служебни, социални или развлекателни дейности (7.0 срещу 5.5). При пациентите с хронична мигрена 64% са имали IV степен по MIDAS, а при тези с епизодична - 43%, което отразява тежко нарушената работоспособност при болните с хронична мигрена (среден резултат по MIDAS 34.9 срещу 19.3). Подобни резултати се съобщават и от D'Amico et al. (10), които са използвали италианските версии на SF-36 и MIDAS. Авторите проследяват болните след 6 месечно профилактично лечение с преустановяване на медикаментозната злоупотреба, и установяват, че лечението е довело до драстична клинична промяна - значително намаляване на функционалното нарушение, подобряване на резултатите по MIDAS (средна оценка по MIDAS 70 преди лечението и 23 след лечение), както и значително намаляване на честотата на главоболията (от почти ежедневно на средно 7 пристъпа месечно). Авторите демонстрират не само чувствителността на SF-36 и MIDAS като показатели за различните здравни интервенции, но и подобряването на качеството на живот на пациентите след профилактично лечение. В друга италианска студия Bussone et al. (7) изследват пациенти с различни типове първично главоболие. От 264 пациента с епизодична мигрена без аура, средната оценка по MIDAS е била 23.4, а от 150 пациен-

та с хронична мигрена (всички с медикаментозна злоупотреба), средната оценка по MIDAS е била 79.2. Тук авторите отново демонстрират, че пациентите с хронична мигрена имат по-ниско качество на живот и по-силно нарушени ежедневни дейности, както и подчертаната тенденция за медикаментозна злоупотреба при тези болни.

Тъй като еволюирането на епизодичната мигрена до хронична е свързана с понижаване на качеството на живот, ранното и ефективно лечение на тези болни е от върхово значение. Специално внимание трябва да бъде отделено на факторите, които допринасят за трансформирането на мигрената. Медикаментозната злоупотреба се счита за един от тях, тъй като болшинството от пациентите с хронична мигрена злоупотребяват с аналгетици (15). Може да се предположи, че медикаментозната злоупотреба допринася съществено за хронифицирането на мигрената (16).

Влияние на профилактичното лечение върху качеството на живот на пациентите с хронична и епизодична мигрена

D'Amico et al. (9), проследяват 141 пациента с мигрена след 3 месечно профилактично лечение и установят значително намаляване на честотата на пристъпите, подобряване на качеството на живот и работоспособността на болните (използвани са SF-36 и MIDAS).

В две сродни по дизайн контролирани с плацебо проучвания, се изследва влиянието на на toripramate (100 mg/гн.) върху качеството на живот на пациенти с хронична мигрена, като за оценка са използвани въпросниците MSQ и MIDAS (11) (20). Авторите съобщават, че след 4 месечно лечение се установява значително намаляване на честотата на мигренните пристъпи, над 50%

подобрене по MIDAS и по трите домейна на MSQ (11), намаляване на тежестта на пристъпите, на фотофобията, фонофобията, честотата на първръщане и силата на болката, както и намаляване на приема на обезболяващи медикаменти (20). Подобни резултати се съобщават и от Brandes et al., които са използвали въпросниците MSQ и SF-36 (5).

В друго проучване Bordini et al. (4) изследват влиянието на профилактичното лечение върху качеството на живот на пациенти с епизодична мигрена, като използват португалската версия на SF-36. След 6 месечно профилактично лечение, авторите установяват грастично намаляване на честотата на пристъпите (от 9.16 преди на 2.4 след) и подобряване на качеството на живот по всички домейни на SF-36.

Изводът, който можем да направим от цитираните проучвания е, че профилактичното лечение на пациентите с епизодична и хронична мигрена води до съществено подобряване на качеството им на живот и хода на заболяването.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Н. Чаушев,
УСБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence:

N. Chaushev, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
1 Luben Russev Str.,
1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА:

1. Стоилов, Р., Иванова, М. 6 "Актуални проблеми в ревматологията" под ред. на Рашков, Р., Шейтанов, Й., Централна медецинска библиотека, Медицински университет - София, 2006, стр. 62
2. Хагжиев, Д., Митев, Г. Мигрена актуални проблеми. РИК "Симел", София, 2007, стр. 85
3. Bigal, M.E., Rapoport, A.M., Lipton, R.B., et al. Assessment of migraine disability using the Migraine disability Assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*, 2003;43:336-342
4. Bordini, C., da Silva, M.H., Garbelini, R., Teixeira, S., Speciali, J. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain*, 2005;6:387-391
5. Brandes, J., et al. Assessing the ability of topiramate to improve the daily activities of patients with migraine. *Mayo Clin Proc*, 2006;81(10):1311-1319
6. Breslau, N., Rasmussen B.K., The impact of migraine: epidemiology, risk factors and co-morbidities. *Neurology*, 2001, 56(6 Suppl 1): S4-S12
7. Bussone, G. et al. Disability and quality of life in different primary headaches: results from Italian studies. *Neurol sci*, 2004, S105-S107
8. Castillo, J., Munoz, P., Guitera, V., Pascual, J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache*, 1999, 39: 190-196
9. D'Amico, D., Solari, A., Usai, S., et al. Improvement in quality of life and activity limitations in migraine patients after prophylaxis. A prospective longitudinal multicentre study. *Cephalgia*, 2006; 26:691-696
10. D'Amico, D., Usai, S., Grazzi, L., Rigamonti, A., Solari, A., Leone, M., Bussone, G. Quality of life and disability in primary chronic daily headaches. *Neurol sci*, 2003, 24:S87-S100
11. Dodick, D., Silberstein, S., et al. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. *Headache*, 2007; 47:1398-1408
12. El Hasnaoui, A., Vray, M., Blin, P., Nachit-Ouinekh, F., Boureau, F., and the HEMISHERE study group. Assessment of migraine severity using the MIGSEV scale: relationship to migraine

- features and quality of life. *Cephalalgia*, 2004; 24:262-270
13. Lipton, R.B., Stewart, W.F., Von Korff, M. Burden of migraine: societal costs and therapeutic opportunities. *Neurology*, 1997; 48(Suppl. 3):S4-S9
 14. Lipton, R.B., Stewart, W.F., Von Korff, M. Migraine impact and functional disability. *Cephalalgia*, 1995, 15 (Suppl 5):4-9
 15. Mathew, N.T. Transformed migraine. *Cephalalgia*, 1993; 13(Suppl12):78-83
 16. Meletiche, D.M, Lofland, J.H., Young, W.B., Quality of life differences between patients with episodic and transformed migraine. *Headache*, 2001, 41 (6):573-578).
 17. Monzon, M.J., Lainez, M.J.A., Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. *Cephalalgia*, 1998, 18:638-643)
 18. Osterhaus, J.T, Townsend, R.J, Gandek, B., Ware, J.E. Jr. Measuring functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache*, 1994; 34:337-343
 19. Richard, A., Henry, P., Chazot, G., Massiou, H., Tison, S., Marconnet, R., Chicoye, A., D'Allens, H. Qualitu de vie et migraine. Validation du questionnaire QVM en consultacion hospitaliure et en mudecine gunurale. *Therapie*, 1993 ; 48 :89-96
 20. Silberstein, S., Lipton, R., Dodick, D., Freitag, F., Mathew, N., Brandes, J., Bigal, M., et al. Topiramate treatment of chronic migraine; a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*, 2009; 49:1153-1162
 21. Stewart, W.F., et al. Migraine heterogeneity. Disability, pain intensity and attack frequency and duration. *Neurology*, 1994, 44 (Suppl 4): S24-S39
 22. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Kolodner, K., Liberman, J., Sawyer, J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population sample of migraine sufferers. *Cephalalgia*, 1999; 19:107-114

СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКО ВЛИЯНИЕ НА МИГРЕНАТА

РЕЗЮМЕ

СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКО ВЛИЯНИЕ
НА МИГРЕНАТА*Нино Чаушев**УСБАЛНП Св. Наум*

Мигрената е широко разпространено и социално значимо заболяване засягащо приблизително 18% от жените и 6% от мъжете от общата популация. Тя е обществено здравен проблем от голямо значение, чието бреме пада както на болния така и на цялото общество. Причинява чести епизоди на временна нетрудоспособност сред млади хора в активна възраст, което води до големи директни и индиректни загуби. По-голямата част от икономическото бреме на мигрената е свързана с индиректните разходи като отсъствие от работа или намалена ефективност на работното място. Директните разходи включващи лечение, прегледи, изследвания, хоспитализации и спешна помощ са също съществени.

Ключови думи: мигрена, болестност, социално-икономическо влияние, директни и индиректни разходи.

SUMMARY

SOCIO-ECONOMIC IMPACT
OF MIGRAINE*Chaushev N.**University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Migraine, a public health problem of enormous scope has an impact on both the individual sufferer and society and affects approximately 18% of women and 6% of men in the general population. Migraine is a common cause of temporary disability among otherwise young and productive individuals. Migraine related disability is associated with significant direct and indirect costs. The most part of the economic burden of migraine is due to indirect costs including absence from work and working with reduced productivity. Direct costs due to migraine including treatment, diagnostic tests, hospitalizations, emergency unit visits are also substantial.

Key words: migraine, epidemiology, socio-economic impact, direct and indirect costs.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА МИГРЕНАТА

Редица епидемиологични проучвания показват, че мигрената е едно от най-честите неврологични заболявания (1). Диагностичните критерии на международното гружество по главоболие (International Headache Society-IHS), от 1988 и 2004 година, създават възможност за провеждане на унифицирани епидемиологични проучвания на мигрената и сравняване на резултатите от тях за различни страни и групи от населението. Заболеваемостта от мигрена се отнася до броя на новите случаи за даден период от време, а болестността - общия брой на страдащите от мигрена от дадена популация.

ЗАБОЛЯЕМОСТ

Мигрената засяга приблизително 11% от възрастното население на западните страни (28). Stewart и съавтори (46) посочват, че при мъжете заболеваемостта от мигрена без аура е най-висока около 5-ата годишна възраст - 10%, а от мигрена с аура между 10-ата и 11-ата - 6.6%. Заболеваемостта от мигрена при мъжете намалява силно след второто десетилетие. За жените заболеваемостта от мигрена без аура е най-висока между 14 и 17 години - 18.9%, а от мигрена с аура между 12 и 13 години - 14.1%. След тези възрастови пикове показателите за заболеваемост при жените намаляват, но в сравнение с мъжете остават значително по-високи. Тези данни показват, че мигрената започва по-рано при мъжете в сравнение с жените и че мигрената с аура започва по-рано, отколкото мигрената без аура (46).

БОЛЕСТНОСТ

Болестността от мигрена е добре проучена (6). Преди пубертета мигрената е по-честа при момчета в сравнение с момичета. С навлизане в юношеството болестността от мигрена нараства по-бързо при момичета. При жени болест-

ността започва да нараства през детството и се задържа по-нататък до 40-тата година, след което спада. Като цяло болестността от мигрена е най-висока във възрастта между 25 и 55 години - годините на най-висока продуктивност, което отчасти обяснява голямото влияние на мигрената върху загубата на работно време. За възрастната популация изчисленията на болестността от мигрена варират от 3.3% до 21.9% при жени и от 0.7% до 16.1% при мъже (29, 33). Във Франция, Henry и съавтори посочват, че болестността от мигрена е 11.9% при жени и 4.0% при мъже (20). В национално многоцентрово проучване в Турция се установява, че болестността от мигрена е 21.8% при жени и 10.9% при мъже (общо 16.4% за общата популация на възраст 15-55 години), (37). В проучване на Хаджиев и съавтори е показано, че болестността от мигрена в България възлиза на 5.3% - 2.11% за мъжете и 8.53% за жените (2). В САЩ са проведени трите най-мощни проучвания на мигрената - през 1989, 1999 и 2004 година. American Migraine Study I (AMS-I, 1989) изследва 23 611 участника от общо 15 000 домакинства (26), American Migraine Study II (AMS-II, 1999) изследва 34 009 лица от 20 000 домакинства (27) и American Migraine Prevalence and Prevention от 2004 година (11). Резултатите от трите мащабни проучвания сочат, че честотата на мигрената в общата популация е сравнително стабилна и е приблизително 18% при жени и 6% при мъже. Данните посочват, че жените страдат три пъти по-често от мигрена спрямо мъжете.

По данни на AMS I от 1989 г., 23.6 милиона американци страдат от мигрена. До 1999 г., техният брой е нараснал на 27.9 милиона. В проучване на Stang и съавтори през 1992 г. в градчето Olmsed на щата Minnesota (42) се посочва, че болестността от мигрена нараства. Тези дан-

ни са по-скоро предполагаеми, отколкото реални тъй като други проучвания посочват, че болестността от мигрена остава сравнително стабилна (27).

Повечето популационни епидемиологични изследвания разкриват, че показателите за болестност от мигрена зависят от възрастта и пола. Те нарастват между 12 и 40-годишна възраст и при двата пола, след което прогресивно намаляват. В отделните възрастови периоди се променя и съотношението между болестността за двата пола. Посочва се, че показателите за болестност от мигрена са почти еднакви за момчета и момичета до пубертета, след което болестността нараства по-силно при жените и техният относителен дял силно се повишава. След пубертета, до 40-тата година, жените боледуват над 3 пъти по-често от мъжете. Разликите за болестността от мигрена между двата пола намаляват след четвъртото десетилетие, но се запазват и в по-късните възрастови групи (1, 7, 30). С други думи болестността от мигрена при жените нараства през годините на менструация, достига пикови стойности на средна възраст преди менопауза и след това спада. По-голямата честота при жените не може да се обясни само с цикличното действие на половите хормони понеже половите разлики в честотата на мигрената се задържат много след настъпването на менопаузата. Причините за тези различия не са добре изяснени.

Мигрената е хронично заболяване, често продължаващо през целия живот. Виле проследява кохорта от деца с мигрена до 37-годишната им възраст (7). Само 40% са без пристъпи след 30 годишна възраст.

Данните за връзката между болестността от мигрена и социално-икономическия статус са противоречиви. В двете големи популационни

проучвания в САЩ - AMS I и II, се посочва обратна зависимост между болестността от мигрена и семейния доход (болестността от мигрена намалява с увеличаване на доходите). Тази тенденция се потвърждава и в проучвания на други автори от САЩ (41). Причините за тези различия са неясни. Една от хипотезите ги обяснява с приема на по-нездравословна храна, недостатъчно медицинско обслужване и стрес сред групите с по-нисък социално-икономически статус, а според другата мигрената нарушава обучението и способността за работа, което води до по-ниски доходи и невъзможност за издигане в кариерата, и в по-висока социално-икономическа група (12,28). В повечето съобщения от САЩ мигрената се асоциира с по-нисък социално-икономически статус, но това не се потвърждава в проучванията от европейските страни. Големото европейско проучване Genetic Epidemiology of Migraine (GEM study), не показва връзка между болестността от мигрена и социално-икономическия статус на болните (43).

ИКОНОМИЧЕСКО БРЕМЕ НА МИГРЕНАТА В САЩ

Мигрената е обществено-здравен проблем от голямо значение, който оказва въздействие не само върху индивида, но и на цялото общество (25). Разходите по заболяването може да се класифицират като директни и индиректни. Директните разходи измерват в парични термини, ресурсите използвани за превенция, диагностика, лечение и рехабилитация на пациента (9). Индиректните разходи включват сумарния ефект на мигрената върху продуктивността на работното място, в домакинската работа и в други дейности. Тук влизат основно отсъствията от работа (абсентизъм) и намалената ефективност на работното място (пре-

зентиизъм).

Икономическото бреме на мигрената е голямо, тъй като засяга млади индивиди в най-трудоспособната им възраст (38). Общо взето в проучванията от САЩ се посочва, че разходите на близо 22 милиона американци страдащи от мигрена на възраст между 20 и 65 години възлизат на 14.4 милиарда долара годишно. От тях за директни разходи (лечение, консултации, диагностика, хоспитализации) се изразходват 1 милиард долара, а останалите 13.3 милиарда долара са за сметка на индиректните разходи за мигрената (21).

ДИРЕКТНИ РАЗХОДИ

Според Ни и съавтори директните разходи за мигрена в САЩ възлизат на 1 милиард долара годишно (21). Тази сума не включват закупените от пациентите лекарствата без рецепта, медикаментите за профилактика и нефармакологичното лечение. По-нови проучвания разкриват, че тези разходи са всъщност по-големи (48). Баррон и съавтори изчисляват, че годишните разходи в САЩ свързани с посещения на бърза помощ са от 646 милиона долара до 1.94 милиарда долара (4). Посочва се, че разходите на болните с мигрена (включително бърза помощ, лекарски визити, хоспитализации), в сравнение с лица без мигрена са значително по-високи (13). Етемад и колеги установяват, че за един болен с мигрена директните му годишни разходи възлизат на 989 долара, а профилактичното лечение му спестява 550 долара на година (14). Данните показват, че по-ефективното лечение на болните с мигрена предлага възможност не само за подобряване на качеството им на живот, но и за намаляване "цената" на заболяването. Според US Headache Consortium показателят цена-ефективност, трябва да бъде една от таргетните цели при лечението на мигрената (36). Сътрудничество-

то на пациента зависи от способността на лекаря да обсъди ползата от стратегията цена-ефективност (3). В проучване върху възможностите за намаляване на разходите за лечение на мигрената, без да се променят здравните резултати, се посочва, че при лека до умерена мигрена, могат да се употребяват НСПВС, тъй като те са ефикасни, без много странични действия и по-евтини. При пациенти с тежки (чести и силни) мигренни пристъпи, прилагането на степенния подход (според степента на инвалидизацията), ранното включване на специфични медикаменти (триптани), може да се окаже по ефективно спрямо показателя цена-ефективност. Степенният подход не само намалява причинената от мигрената инвалидизация, но и намалява разходите по заболяването (3). Лекарските посещения съставляват голяма част от тези разходи. През периода 1990-1998 година Gibbs и съавтори посочват че е имало 35.5 милиона посещения при лекар поради мигрена (14 визити на 1000 човека), (16). В по-скорошно проучване Pesa и Lage посочват, че икономическото бреме на мигрената нараства, когато тя се асоциира с тревожност или депресия (32).

Мигрената оказва икономическо въздействие и върху семействата на болните. Stang и съавтори установяват, че при семействата с поне един мигренно болен, общите разходи са със 70% повече в сравнение със семействата, в които няма мигренно болни. (40).

Макар да звучат внушително, приведените данни за директните разходи от мигрената не са пълни, понеже не включват големият брой недиагностицирани и нелекувани случаи в популацията (26).

ИНДИРЕКТНИ РАЗХОДИ

Директните разходи за мигрената са само една фракция от общото икономическо бреме,

което мигрената налага на обществото. Още по-големи са т.нар. индиректни разходи, които идват предимно от отсъствие от работа или намалена ефективност на работното място. През 1986 година Osterhaus и съавтори установяват, че общите разходи на работодателите, поради намалената ефективност или пропуснати работни дни е от 5.6 до 17.2 милиарда долара (10). Ни и съавтори посочват, че индиректните разходи за мигрената възлизат на 13.3 милиарда долара за година в САЩ и съставляват около 93% от цялото икономическо бреме на мигрената. Тези изчисления се базират на пропуснати работни дни и намалена ефективност, но не включва по-трудното намиране на работа и недостигът на заплащане на болните, бремето между пристъпите, нарушението на домакинските дейности и др. Същите автори установяват, че почти 8 милиарда долара (от тези 13.3 милиарда), се дължат на пропуснати работни дни поради мигрена (21). Тези данни се потвърждават и в скорошно проучване от 2003 година, където Stewart и колеktiv установяват, че свързаният с мигрената абсентизъм и намалената продуктивност на работното място (презентизъм) струват около 19.6 милиарда долара на година в САЩ (45). Данните относно броя пропуснати работни дни поради мигрена варират. Например Stewart и съавтори изследват 1663 болни и установяват, че 51.1% от жените и 38.1% от мъжете пропускат по 6 работни дни годишно поради мигрена (44). Като цяло броя на пропуснатите работни дни за година е между 4.2 и 12 (49). Бремето от индиректните разходи по мигрената пада и върху работодателите. Hawks и съавтори съобщават, че в САЩ разходите за работниците с мигрена излизат на година със средно 2800 долара повече в сравнение с останалите. Основно тези разходи се дължат на от-

съствие от работа и намалена продуктивност на работното място (19).

ИКОНОМИЧЕСКО БРЕМЕ НА МИГРЕНАТА В ЕВРОПЕЙСКИТЕ СТРАНИ

Посочва се, че за европейските страни, общото икономическо бреме на мигрената средно възлиза на близо 579 евро на пациент или общо 27 милиарда евро за близо 41 милиона европейци страдащи от мигрена на възраст 18-65 години, като почти 90% от тях са за индиректни разходи. Общите индиректни разходи за мигрената за година варират от 79 евро в Швеция, до 847 евро на пациент в Германия (5, 22).

В голямо проучване от Норвегия (the HUNT study), мигрената е била свързана с нисък социално-икономически статус (18), което се потвърждава и в Северна Америка (47), но не и в някои по-малки европейски проучвания (17, 23, 34). Въпросът дали това е причина или последици на главоболието, все още е спорен, но в едно шведско проучване, около една трета от запитаните отговорили, че мигрената оказва отрицателно влияние върху финансовото им състояние (24). В проучване от САЩ било установено, че мигрената намалява вероятността за намиране на работа (39), което не се потвърждава в други европейски проучвания (8).

В датско проучване било установено, че 43% от мигренозно болните (5% от общата популация), са отсъствали от работа през последната година (35). В друго проучване от Швеция било установено, че 65% от болните са отсъствали от работа или училище поради мигрена през последната година (24). Общо взето броят на дните на отсъствие от работа поради мигрена в различните проучвания е близък. Той варира между 1.5 и 5.7 дни годишно (15, 43). В Англия например броят им е 5.7, а във Франция е 2.8 дни годишно (31).

Съществуват големи различия в данните за разходите за мигрената от различните европейски страни, от 100 евро на пациент за година в Швеция, до почти 900 евро в Германия, дължащи се главно на различната методология и година на проучването. Важно откритие е, че голяма част от общите разходи между 72% и 98% са за индиректни разходи - намалена продуктивност, отсъствие от работа. Жените отсъстват повече от работа в сравнение с мъжете. Директните разходи свързани с консултации, диагностика и лечение съставляват по-малко от 30% от общите разходи за мигрената в повечето проучвания. Средно за западните европейски страни годишните разходи за мигрена възлизат на 585 евро за болен с мигрена, което при средна едногодишна болестност от мигрена от порядъка на 14%, означава, че има 41 милиона европейци с мигрена. Общите разходи за мигрената в европейските страни възлиза на около 27 милиарда евро за 2004 година, което е най-много сред всички неврологични заболявания. Реално обаче тази цифра е много повече, тъй като в проучванията не са били включени деца и юноши, както и разходите за скъпоструващи триптани (5, 48).

Адрес за кореспонденция:

Д-р Н. Чаушев,
УСБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence:

N. Chaushev, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
1 Luben Russev Str.,
1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Хагжиев, Д., Митев, Г. Мигрена Актуални проблеми. Рук "Симел", София, 2007.
2. Хагжиев, Д., Чипилски, Л., Велчева, И. и др. Епидемиологично проучване на мигрената. Мозъчно-съдови заболявания, 1994,2,7-10.
3. Adelman, J.U., Adelman, L.C., Freeman, M.C., et al. Cost Considerations of Acute Migraine Treatment. Headache, 2004, 44, 271-285.
4. Barron, R., Carlsen, J., Duff, S.B., Burk, C. Estimating the cost of an emergency room visit for migraine attack. J Med Econ, 2003, 6, 43-53.
5. Berg, J. Economic evidence in migraine and other headaches: a review. Eur J health Econom Suppl 1, 2004, S43-S54.
6. Bigal, M.E., Lipton, R.B., Krymchantowski, A.V. The medical management of migraine. Am J Ther. 2004, 11, 130-140.
7. Bille, B. Migraine in children: prevalence, clinical features, and a 30-year follow up. In: Ferrari, M.D., Lataste, X. ed. Migraine and other headaches. 1989. New Jersey. Parthenon.
8. Boardman, H.F., Thomas, E., Croft, P.R., Millson, D.S. Epidemiology of headache in an English district. Cephalalgia, 2003, 23, 129-137.
9. Cerbo, R., Pesare, M., Aurilia, C., Rondelli, V., Barbanti, P. Socio-economic costs of migraine. J Headache Pain, 2001, 2, S15-S19.
10. Clouse, J.C., Osterhaus, J.T. Healthcare resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting. Ann Pharmacother 1994, 28, 659-64.
11. Diamond, S., Bigal, M.E., Silberstein, S., Loder, E., Reed, M., Lipton, R.B. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2007, 47, 355-363.
12. Edmeads, J., Mackell, J.A. The Economic Impact of Migraine: An Analysis of Direct and Indirect Costs. Headache, 2002, 42, 501-509.
13. Elston, L.J., Moon, C., Leotta, C., et al. The medical care utilization and costs associated with migraine headache. J Gen Intern Med 2004, 19, 1005-12.

14. Etemad, L.R., Yang, W., Globe, D., et al. Costs and utilization of triptan users who receive drug prophylaxis for migraine versus triptan users who do not receive drug prophylaxis. *J Manag Care Pharm* 2005, 11, 137-44.
15. Fiane, I., Haugland, M., Stovner, L., Zwart, J.A., Bovin, G., Hagen, K. Sick leave is related to frequencies of migraine and non-migrainous headache - the HUNT Study. *Cephalalgia*, 2006, 26, 960-967.
16. Gibbs, T.S, Fleischer, A.B Jr, Feldman, S.R, et al. Health care utilization in patients with migraine: demographics and patterns of care in the ambulatory setting. *Headache* 2003, 43, 330-335.
17. Gobel, H., Petersen-Braun, M., Soyka, D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia*, 1994, 14, 97-106.
18. Hagen, K., Vatten, L., Stovner, L., Zwart, J.A., Krokstad, S., Bovim, G. Low socio-economic status is associated with increased risk of frequent headache: a prospective study of 22718 adults in Norway. *Cephalalgia*, 2002, 22, 672-679.
19. Hawkins, K., Wang, S., Rupnow, M.F. Indirect cost burden of migraine in the United States. *J Occup Environ Med.* 2007, 49(4), 368-374.
20. Henry, P., Michel, P., Brochet, B. et al. A nationwide survey of migraine in France; prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia*, 1992, 12, 229-237.
21. Hu, X.H, Markson, L.E., Lipton, R.B., Stewart, W.F., Berger, M. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med*, 1999, 159, 813-818.
22. Jensen, R., Stovner, L. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*, 2008, 7, 354-361.
23. Launer, L.J., Terwindt, G.M., Ferrari, M.D. The prevalence and characteristics of migraine in population-based cohorts: the GEM study. *Neurology*, 1999, 53, 537-542.
24. Linde, M., Dahlof, C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs - a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia*, 2004, 24, 455-465.
25. Lipton, R.B., Diamond, S., Reed, M., Diamond, M., Stewart, W.F. Migraine diagnosis and treatment: results from the American migraine study II. *Headache*, 2001, 41, 638-645.
26. Lipton, R.B., Stewart, W.F., Simon, D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache*, 1998, 38, 87-96.
27. Lipton, R.B., Stewart, W.F., Diamond, S., Diamond, M., Reed, M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 2001, 41, 646-657.
28. Lipton, R.B., Bigal, M.E. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache*, 2005, 45(Suppl 1), S3-S13.
29. Lipton, R.B., Hamelsky, S.W., Stewart, W.F. Epidemiology and impact of migraine. In: Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dalessio, D.J. *Ads. Wolff's Headache and Other Head Pain*. New York, NY: Oxford University Press, 2001, 85-107.
30. Lipton, R.B., Stewart, W.F., Celentano, D.D., et al. Undiagnosed migraine: a comparison of symptom based and self reported physician diagnosis. *Archives of Internal Medicine*, 1992, 152, 1273-1278.
31. Michel, P., Dartigues, J., Duru, G., Moreau, J., Salamon, R., Henry, P. Incremental absenteeism due to headaches in migraine: results from the Mig-Access French national cohort. *Cephalalgia*, 1999, 19, 503-510.
32. Pesa, J., Lage, M.J. The medical costs of migraine and comorbid anxiety and depression. *Headache*, 2004, 44, 562-70.
33. Rasmussen, B. Epidemiology of headache. *Cephalalgia*, 1995, 15, 45-68.
34. Rasmussen, B. Migraine and tension-type headache in a general population: psychosocial factors. *Int J Epidemiol*, 1992, 21, 1138-1143.
35. Rasmussen, B., Jensen, R., Olesen, J. Impact of headache on sickness absence and utilization of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Commun Health*, 1992, 46, 443-446.
36. Silberstein, S.D. 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, 754-762.
37. Siva, A. Epidemiology of headache. *Turkiye Klinikleri Journal of Neurology*, 2003, 1, 94-97.

38. Stang, P., Cady, R., Batenhorst, A., Hoffman, L. Workplace productivity. A review of the impact of migraine and its treatment. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19, 231-244.
39. Stang, P., Von Korff, M., Galer, B. Reduced labor force participation among primary care patients with headache. *J gen Intern Med*. 1998, 13, 296-302.
40. Stang, P.E., Crown, W.H., Bizier, R., et al. The family impact and costs of migraine. *Am J Manag Care*, 2004, 10, 313-20.
41. Stang, P.E., Osterhaus, J.T. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. *Headache*, 1993, 33, 29-35.
42. Stang, P.E., Yanagihara, T., Swanson, J.W. et al. Incidence of migraine headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 1992, 42, 1657-1662.
43. Steiner, T.J., Scher, A.L., Stewart, W.F., Kolodner K., Liberman J., Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. *Cephalalgia*, 2003, 23, 519-527.
44. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Simon, D. Work-related disability: results from the American migraine study. *Cephalalgia* 1996, 16, 231-8.
45. Stewart, W.F., Ricci, J.A., Chee, E., et al. Lost productive time and cost because of common pain conditions in the US workforce. *JAMA*, 2003, 290, 2443-54.
46. Stewart, W.F., Linet, M., Celentano, D., Van Natta, M., Ziegler D. Age and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol*. 1991, 134, 1111-1120.
47. Stewart, W.F., Lipton, R.B., Celentano, D.D., Reed, M. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other socio-demographic factors. *JAMA*, 1992, 267, 64-69.
48. Stovner, L., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007, 27, 193-210.
49. Von, K.M, Stewart, W.F., Simon, D.J., Lipton, R.B. Migraine and reduced work performance: a population-based diary study. *Neurology* 1998,50, 1741-5.

СИНДРОМ НА GUILLAIN-BARRE**РЕЗЮМЕ****СИНДРОМ НА GUILLAIN-BARRE**

проф. Ив. Миланов

СБАЛНП "Св. Наум"

Синдромът, описан от френските невролози, може да се предизвика от различни увреди на периферните нерви. Подразделя се на четири субтипа, според преобладаването на демиелинизация или аксонална увреда, засягането само на двигателните или и на сетивните влакна и засягането на краниалните нерви. Етиологията е свързана с инфекция (вируси и бактерии), която тригерира имунен отговор, увреждащ периферните нерви. Патогенезата е мултифакторна, свързана с комплексни взаимодействия, в които участват хуморалния и клетъчен имунитет, депозиране на комплемент, цитокините и други възпалителни медиатори. Клиничното протичане се характеризира с остро развитие на болка, двигателни, сетивни нарушения и парестезии симетрично в крайниците. Диагнозата изисква установяване на повишен белтък в ликвора, без придружаваща плеоцитоза. Електромиографското изследване е важно за диагнозата и прогнозата на заболяването. Въз основа на него пациентът може да се класифицира към един от субтипите на синдрома.

SUMMARY**GUILLAIN-BARRE SYNDROME**

Iv. Milanov

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

Different lesions of the peripheral nerves may cause the syndrome, once described by the French neurologists. It is subdivided to four subtypes according to the predominant demyelination or axonal degeneration, involvement of only motor or the sensory nerves in addition and the involvement of the cranial nerves. The etiology is considered to be an infection (viral or bacterial) that triggers an immune response, targeting the peripheral nerves. The pathogenesis is multifactorial and complex, connected with the humoral and cell immunity, complement, cytokines, and other inflammatory mediators. The clinical course is characterized by acute pain, motor and sensory disturbances and paresthesias symmetrically in the limbs. The diagnosis is confirmed by presence of increased spinal fluid albumin without pleocytosis. The electromyographic examination is important for the diagnosis and prognosis of the disease. It helps for classification of the patient to one of the subtypes of the syndrome.

The treatment is divided to intensive care for the patients with major motor involvement and immunotherapy aimed to restore the impaired nerves. The intensive care is

Лечението се подразделя на грижа за тежко парализираните пациенти, които изискват интензивни грижи и дихателна реанимация и на специфично лечение (имунотерапия) насочено към възстановяване на нервната увреда. Интензивното лечение е основно за заболяването. Ако пациентите преживеят острата фаза, в повечето случаи техните функции се възстановяват. Съвременното интензивно лечение промени прогнозата на заболяването, като смъртността спадна от 30 на 5-10%. Това се дължи основно на вентилацията с позитивно налягане. Специфично лечение на синдрома засега не е известно, пациентите се подобряват спонтанно. Прилагат се лечения, които само скъсяват периода на възстановяване. Лечението се провежда с кортикостероиди, плазмафереза и интравенозно приложение на имуноглобулини, предвид на данните за имунна дисрегулация. Прилагането на плазмафереза или интравенозно на имуноглобулини през острата фаза има стойност при пациенти с тежка двигателна симптоматика, при които скъсява продължителността на механичната вентилация. Не е изяснена икономическата ефективност от прилагането на това лечение.

През 1916 година трима френски невролози - Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré и Andre Strohl описват за първи път клинично, подробно, нов синдром при двама войника (9). Всъщност вариант на този синдром е описан още през 1859 година от френският лекар Jean Landry. Те установяват остро настъпваща мускулна пареза с арефлексия, белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора и последващо възстановяване. По този начин става ясно, че този синдром е следствие от засягане на периферната нервна система (9). През следващите години тази клинична картина

more important for the patients. If the patients survive the acute phase they usually restore the motor functions. The modern intensive care changed the prognosis of the disease, as the mortality decreased from 30 to 5-10%. This is due mainly to the positive pressure ventilation. Specific treatment of the syndrome is not known the remissions are spontaneous. The used treatment only shortens the period of recovery. Corticosteroids, plasmapheresis and intravenous administration of immunoglobulin are used in order to aim the autoimmune mechanisms of the disease. The plasmapheresis and intravenous administration of immunoglobulin during the acute phase is important for patients with major motor symptoms as they shorten the duration of the mechanical ventilation. The economic efficacy of the treatment is not clear.

е наречена синдром на Guillain-Barre и се установява, че може да се предизвика от различни увреди на периферните нерви (12).

Синдромът на Guillain-Barre е имуномедиран остър полирадикулоневрит, най-често предшестван от неспецифична инфекция (22). Клиничният синдром не е еднороден, а включва няколко различни субтипа, различаващи се патохистологично и неврофизиологично (34). Най-честият (75%) е острата възпалителна демиелинизираща полиневропатия (AIDP). При останалите 25% от пациентите е налице аксонална увреда (9).

Тези форми протичат по-тежко и с повече остатъчна симптоматика (25). Острата моторна аксонална невропатия (AMAN) е аксонално двигателно нарушение. Третият субтип е по-рядката остра моторна и сетивна аксонална невропатия (AMSAN), при която се засягат аксоните на двигателните и сетивни нерви (9). През 1956 година Miller Fisher описва триада от остра офталмоплегия, атаксия и арефлексия, като смята, че представлява форма на Guillain-Barre (4). Сега тази форма се приема за четвърти субтип на синдрома на Guillain-Barre. Освен тези основни четири подтипа има описани и различни варианти на синдрома.

Заболяемостта е 1,2-1,9 на 100 000 души население и много по-ниска за варианта на Fisher - 0,1 на 100 000 души население (12). Заболяемостта нараства с нарастването на възрастта и над 75 годишна възраст достига до 4 на 100 000 души население. Мъжете се засягат 1,5 пъти по-често от жените. AMAN се среща по-често в Китай и Мексико.

Етиологията на заболяването е свързана с инфекция, която тригерира имунен отговор, увреждащ периферните нерви, посредством кръстосана реакция с антигени в аксолемните или Швановите клетки (12). Предшестващата заболяването инфекция (при 75% от пациентите) е от типа на простудно заболяване и по-рядко - гастроентерит, прекарани преди 1 - 4 седмици. Изолирани са различни вируси и бактерии, които се предполага, че са тригери за синдрома, като *Campylobacter jejuni* (66%), *cytomegalovirus* (15%), Epstein-Barr вирус (10%) и *Mycoplasma pneumoniae* (5%). Вследствие на имунния отговор към инфекцията микроорганизъм се генерират автоантитела, които осъществяват кръстосана реакция с епитопи върху аксона (35). При аксоналната подгрупа и синдрома на Fisher се предполага на-

личието на автоантитела към ганглиозиди (14). При аксоналната подгрупа се установяват често (до 50%) антитела към ганглиозид GM1, а при синдрома на Fisher - към ганглиозид GQ1b (13). Инфекциите не са свързани с определен субтип на клинично протичане, но тежка аксонална дегенерация настъпва по-често след *Campylobacter jejuni*, а тежко засягане на сетивните влакна - след *cytomegalovirus* (13).

Патогенезата е мултифакторна, свързана с комплексни взаимодействия, в които участват хуморалния и клетъчен имунитет, депозирани на комплемент, цитокините и други възпалителни медиатори.

Патогенезата на демиелинизиращата форма е свързана с инфилтрация на засегнатите периферни нерви с мононуклеарни клетки (12). Макрофагите инвазират миелиновите обвивки и оголват аксона. Активирани макрофаги таргетират антигени по повърхността на Швановите клетки или миелиновите обвивки чрез активирани Т лимфоцити. Първоначалната инвазия на базалната мембрана на Швановите клетки се осъществява чрез матриксните металопроотеинази, токсичните азотно оксидни радикали и други медиатори, освободени от активирани макрофаги (1,19). Възможно е първоначалното събитие да бъде свързано със свързването на антителата към повърхността на Швановите клетки, фиксация на комплемента, увреждане на клетките и последващо везикуларно разпадане на миелина, с напредването на клетъчната инвазия (10). При тежки лезии се засягат вторично и аксоните, вследствие на токсичните ензими и радикали, освободени при имунно медирирания възпалителен отговор, насочен срещу миелина.

Патогенезата на аксоналната форма е различна (12). Макрофагите инвазират ногулите на Ranvier, таргетирани от свързването на анти-

телата насочени срещу ганглиозидните антигени на аксолема, медирани чрез Fc рецепторите. Те се вмъкват между аксона и обграждащата Швановите клетки аксолема, оставяйки миелиновата обвивка интактна. При тежките случаи аксоните се увреждат в областта на предните коренчета, което може да доведе до тежка дегенерация на целия аксон. Тези пациенти достигат по-бързо до кулминацията на заболяването и се възстановяват еднакво бързо с пациентите с демиелиниращата форма. При моторно-сензорната невропатия се засягат и задните коренчета.

Клиничното протичане се характеризира с остро (до 4 седмици) развитие на болка, двигателни, сетивни нарушения и парестезии симетрично в крайниците (12). Ранен и чест (70%) симптом е изчезването на сухожилните рефлексии. Болката също може да бъде ранен симптом - най-често радикуларна болка или дизестезия в долните крайници. Мускулната слабост може да бъде първоначално проксимална или дистална или комбинация от двете. Засяга по-рано и по-тежко долните крайници, след което асцендира към горните крайници и евентуално към краниалните нерви. При 25% от пациентите се развива слабост на респираторните мускули, която изисква апаратна вентилация (12,15). Лицевите нерви се засягат често, по-рядко - булбарните и очедвигателните. Често се добавят и автономни нарушения с ретенция на урина, илеус, синусова тахикардия, аритмия, хипертония и постурална хипотония.

Симптомите достигат максимално развитие за 2 до 4 седмици. След известен период на стационаране започва обратно развитие на симптомите с възстановяване на мускулната сила от проксималните към дисталните мускулни групи. Смъртността е между 4 и 8%, а 20% от

пациентите остават с известна инвалидизация (12). При повечето (75%) от напълно възстановените пациенти остава хронична умора, която се обяснява с резидуалната мускулна слабост.

Диагнозата изисква установяване на повишен белтък в ликвора (при 80% от пациентите), без придружаваща плеоцитоза. През първите дни на заболяването белтъкът може да бъде нормален (26). Най-високи стойности се достигат през втората и третата седмица, нормализирането отнема месеци. При 10% от пациентите има лимфоцитна плеоцитоза (>10 клетки/ mm^3).

Електромиографското изследване е много важно за диагнозата и прогнозата на заболяването. Въз основа на него пациентът може да се класифицира към един от субтипозите на синдрома, според данните за демиелинизация или за аксонална дегенерация и засягането само на двигателните или и на сетивните влакна (12). Изследването трябва да се направи възможно най-рано след заболяването, защото след време се развива вторична аксонална дегенерация, която затруднява класифицирането. В случаите когато при първото изследване промените са минимални или обратно, толкова тежки, че периферните нерви не са възбудими, е трудно да се направи класификация. В тези случаи изследването трябва да се повтори след 1-2 седмици (12). Прогнозата на заболяването се определя от наличието и изразеността на аксоналната дегенерация, която е белег за по-тежко засягане по-бавно възстановяване.

Първите ЕМГ симптоми на демиелинизация са удължаване на латентностите или изчезване на F вълните и H рефлексите (при 50% от пациентите), забавена скорост на провеждане по периферните нерви и темпорална дисперсия на СМАП (сумарния мускулен акционен потенциал). Аксоналната дегенерация се характеризира с нама-

ляване на амплитудите на сетивните и моторни отговори и поява на генервация в съответните мускули. При сетивните форми е характерно засягането на сетивните влакна на n. medianus и n. ulnaris, без засягане на n. suralis.

Лечението се подразделя на грижа за тежко парализираните пациенти, които изискват интензивни грижи и дихателна реанимация и на специфично лечение (имунотерапия) насочено към възстановяване на нервната увреда (34).

Интензивното лечение е основно за заболяването (25). Ако пациентите преживеят острата фаза, в повечето случаи техните функции се възстановяват. Симптомите могат да прогресират много бързо и още в рамките на първите 24 часа да се наложи ендотрахеална интубация и механична вентилация (11). Поради тази причина пациентите трябва да се хоспитализират и наблюдават за дихателни нарушения, пареза на краниални нерви и дисфункция на автономната нервна система (25). Когато възникне слабост на дихателните мускули (предимно на диафрагмата) и се влошат респираторните параметри се преминава към ендотрахеална интубация (25). При спадане на виталния капацитет под 60%, невъзможност на пациента да стане, да повдигне главата или лакътя си над леглото, неефективна кашлица и повишени нива на чернодробните ензими се започва механична вентилация (23,29). Съвременното интензивно лечение промени драматично прогнозата на заболяването, като смъртността спадна от 30 на 5-10% (34). Това се дължи основно на механичната вентилация с позитивно налягане.

При 65% от пациентите се проявяват автономни нарушения, най-често от страна на сърцето. Нарушенията на сърдечния ритъм са често причина за смъртен изход и могат да бъдат намалени чрез ЕКГ мониториране и с профилак-

тично временно поставяне на пейсмейкър при значителна брадикардия, която може да бъде предвестник на сърдечна асистолия.

Дълготрайната парализа води до други усложнения, които трябва да се профилактират. Необходима е профилактика на дълбоките венозни тромбози и белодробната емболия с нискомолекулярни хепарини. Респираторните инфекции могат да се намалят с минимална седация, физиотерапия и вентилация с крайно експираторно налягане за редуциране на ателектазиите и т.н. "слонски бял гроб".

Специфично лечение на синдрома засега не е известно, пациентите се подобряват спонтанно. Прилагат се лечения, които само скъсяват периода на възстановяване. Лечението се провежда с кортикостероиди, плазмафереза и интравенозно приложение на имуноглобулини, предвид на данните за имунна дисрегулация (34). Имунотерапията се прилага веднага след развитието на двигателните симптоми, но не е необходима при леките случаи без двигателни симптоми (25). Американската академия по неврология препоръчва прилагането на плазмафереза и имуноглобулин при пациенти с пареза в долните крайници, които правят походката невъзможна, но подчертава, че това все още не е най-доброто лечение (17).

Плазмаферезата е единственото лечение, доказало своята по-висока ефективност (по-бързо възстановяване) в сравнение с плацебо и интензивното лечение и засега е златен стандарт, с който трябва да се сравняват всички нови медикаментозни лечения (34). Доказателствата за ефективността на плазмаферезата се базират на 6 отворени клинични проучвания (12). В повечето от тях се използва 7 степенната скала за оценка на инвалидността при синдром на Guillain-Barre. В четири проучвания се установява,

че след 4 седмици прилагането на плазмафереза води до подобрение средно по 1 точка (0,89) в сравнение с нелекувани пациенти (5,6,7,8). Пет проучвания показват, че 50% по малко пациенти (14%) имат нужда от апаратна вентилация след 4 седмици (18). Времето за хоспитализация намалява (18). Четири проучвания показват, че след 1 година напълно възстановените пациенти нарастват от 55 на 68%. Смъртността не се променя (35). Лечението трябва да започне възможно най-рано, най-късно до четвъртата седмица (24,31). Обикновено се извършва пълна обмяна на 5 плазмени обема за 1 - 2 седмици. Плазмаферезата премахва или разрежда циркулиращите имунни фактори, участващи в патогенезата на синдрома (25). Разходите за плазмафереза са повече от направените икономии от намален болничен престой и интензивно лечение (3).

Интравенозното приложение на имуноглобулин се прилага за първи път през 1988 година (20). По-късни сравнителни проучвания не установяват различия между имуноглобулин и плазмафереза по отношение на продължителността на апаратната вентилация, смъртността, инвалидизацията и времето за възстановяване (32,34). Все още няма проучвания, сравняващи интравенозното приложение на имуноглобулин с плацебо. Въпреки това интравенозното приложение на имуноглобулин измества плазмаферезата, защото е по-лесно приложимо, при сходна ефективност (12). Обикновено се прилагат в дневна доза от 0,4 g/kg в продължение на 3 до 5 дни (12). В България се използва предимно Immuprevin intact 5% IgG, в ампули от 5 ml. Съдържа човешки имуноглобулин 50 g/l, от които най-малко 98% са имуноглобулин IgG. Съдържа следи от IgA.

Могулацията на имунната система се осъществява чрез различни механизми. Механизма на действие на имуноглобулина вероятно е

свързан с блокажа на Fc рецепторите, взаимодействие с активацията на комплемента и регулиране на T - клетките (2). Патологичните антители се свързват от IgG и се повишава техния клирънс. Функцията на CD8⁺ T клетките се активира по неизвестен механизъм (28). Страничните ефекти са свързани с преходни симптоми на простуда, опасност от анафилактичен шок, асептичен менингит, неутропения и артериална хипертония (25).

Кортикостероидите се използват в клиничната практика от 1950 година (15). Приложени интравенозно (methylprednisolone 500 mg дневно) не повлияват хода на заболяването, според резултатите от 6 клинични проучвания (16). Пероралното приложение води даже до забавяне на възстановяването (16). Това контрастира с доброто повлияване на хронично протичащите демиелиниращи полиневропатии (30,34). Причината за тази липса на ефект остава неясна, вероятно кортикостероидите повлияват възпалението, но забавят възстановителния процес (34). Кортикостероидите потискат способността на макрофагите да почистват останките от миелина и по този начин забавят ремиелинизацията (27). Не е ясна и причината за различния клиничен ефект според пътя на приложение - перорален или интравенозен, вероятно е свързана с прилаганата доза (15).

Едно клинично проучване показва по-добър ефект от комбинираното прилагане на кортикостероиди и имуноглобулин интравенозно (33). Тези данни обаче все още не са потвърдени.

Деца се възстановяват по-добре отколкото възрастните. Плазмаферезата е метод на избор при остро възникващият и тежък синдром (над 12 годишна възраст), докато при подостро развитие с по-лека симптоматика се предпочитат кортикостероиди (22). Прилагането инт-

равеносно на имуноглобулини (0,2 g/kg) повлиява по-бързо симптомите, отколкото прилагането на кортикостероиди (21).

В заключение, все още не съществува специфично лечение за синдрома на Guillain-Barre. Най-важни остават грижите за пациента, който трябва да преживее острата фаза, за да премине във фазата на спонтанно възстановяване на функциите. Прилагането на плазмафереза или интравенозно на имуноглобулини през острата фаза има стойност при пациенти с тежка двигателна симптоматика, при които скъсява продължителността на механичната вентилация. Този подход не е икономически обоснован по отношение на прилагането на плазмафереза, необходимо е да се проучи съотношението цена-ефективност при прилагането на имуноглобулини. Не бива да се забравят и страничните ефекти и възможните усложнения от прилагането на имуноглобулини.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Crüange, A., Sharshar, T., Planchenault, T., et al. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 1999, 53, 1683-1691.
2. Dalakas, M.C. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA*, 2004, 291, 2367-2375.
3. Espürou, H., Jars Guincestre, M.C., Bolgert, F., Raphael, J.C., Durand-Zaleski, I. French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Cost-effectiveness of plasma exchange therapy for the treatment of Guillain-Barré syndrome. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, 1094-1100.
4. Fisher, M. Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *N. Engl. J. Med.*, 1956, 255, 57-65.
5. French Cooperative group on Plasma Exchange in Guillain-Barre ' Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre ' syndrome: role of replacement fluids. *Ann. Neurol.*, 1987, 22, 753-761.
6. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre' Syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barre syndrome: one-year follow-up. *Ann. Neurol.*, 1992, 32, 94-97.
7. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre ' Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barre ' syndrome. *Ann. Neurol.*, 1997, 41, 298-306.
8. Greenwood, R.J., Newsom Davis, J.M., Hughes, R.A.C., Aslan, S., Bowden, A.N., Chadwick, D.W., et al. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*, 1984, 1, 877-879.
9. Guillain, G., Barrü, J.A., Strohl, A. Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalorachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres clinique et graphique des reflexes tendinaux. *Bull. Soc. Med. Hop.*, 1916, 40, 1462-1470.
10. Hafer-Macko, C.E., Sheikh, K.A., Li, C.Y., et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann. Neurol.*, 1996, 39, 627-637.
11. Hahn, A.F. Guillain-Barrü syndrome. *Lancet*, 1998, 352, 635-641.
12. Hughes, R.A.C., Cornblath, D.R. Guillain-Barrü syndrome. *Lancet*, 2005, 366, 1653-1666.
13. Hughes, R.A.C., Hadden, R.D.M., Gregson, N.A., Smith, K.J. Pathogenesis of Guillain-Barrü syndrome. *Journal of*

- Neuroimmunology, 1999, 100, 1, 74-97.
14. Hughes, R.A.C., Swan, A.V., Raphael J.C., Annane, D., Van Koningsveld, R., Van Doorn, P.A. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain*, 2007, 130, 2245 - 2257.
 15. Hughes, R.A.C., Swan, A.V., Van Doorn, P.A. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome (Review). *The Cochrane Library*, 2010, 2, 40 pp.
 16. Hughes, R.A.C., Van der Mechü, F.G. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000, 2, CD001446.
 17. Hughes, R.A.C., Wijdicks, E.F.M., Barohn, R.J., Benson, E., Cornblath, D.R., Hahn, A.F., Meythaler, J.M., Miller, R.G., Sladky, J.T., Stevens, J.C. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2003, 61, 736-740.
 18. Hund, E.F., Borel, C.O., Cornblath, D.R., Hanley, D.F., McKhann, G.M. Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit. Care Med.*, 1993, 21, 443-446.
 19. Kieseier, B.C., Kiefer, R., Gold, R., Hemmer, B., Willison, H.J., Hartung, H.P. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*, 2004, 30, 131-156.
 20. Kleyweg, R.P., Van der Mechü, F.G.A. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma exchange. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 1991, 54, 957-960.
 21. Korinthenberg, R., Schessl, J., Kirschner, J., Munting, J.S. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: A randomized trial. *Pediatrics*, 2005, 116, 1, 8-14.
 22. Korinthenberg, R., Schulte Monting, J. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. *Archives of Disease in Childhood*, 1996, 74, 281-287.
 23. Lawn, N.D., Fletcher, D.D., Henderson, R.D., Wolter, T.D., Wijdicks, E.F. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.*, 2001, 58, 893-898.
 24. McKhann G.M., Griffin, J.W., Cornblath, D.R., et al. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 347-353.
 25. Newswanger, D.L., Warren, C.R. Guillain-Barré syndrome. *Am. Fam. Physician*, 2004, 69, 2405 - 2410.
 26. Paradiso, G., Tripoli, J., Galicchio, S., Fejerman, N. Epidemiological, clinical, and electrodiagnostic findings in childhood Guillain-Barré syndrome: a reappraisal. *Ann. Neurol.*, 1999, 46, 701-707.
 27. Rich, M.M., Pinter, M.J. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann. Neurol.*, 2001, 50, 26-33.
 28. Sater, R.A., Rostami, A. Treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*, 1998, 51, 6 (suppl. 5), S9-S15.
 29. Sharshar, T., Chevret, S., Bourdain, F., Raphael, J.C. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, 278-283.
 30. Swick, H.M., McQuillen, M.P. The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. *Neurology*, 1976, 26, 205-212.
 31. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 1985, 35, 1096-1104.
 32. Van der Mechü, F.G.A., Schmitz, P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 1123-1129.
 33. Van Koningsveld, R., Schmitz, P.I.M., Van der Mechü, F.G.A., Visser, V.H., Meulstee, J., Van Doorn, P.A. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*, 2004, 363 (9404), 192-196.
 34. Winer, J.B. Treatment of Guillain-Barré syndrome. *Q.J.M.*, 2002, 95, 11, 717-721.
 35. Yuki, N., Susuki, K., Koga, M., Nishimoto, Y., Odaka, M., Hirata, K., et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 11404-11409.