

**БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ**

# **CERHALGIA**

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE SOCIETY

**VOLUME 8**

**NUMBER 2**

**DECEMBER 2006**



**BULGARIAN  
HEADACHE  
SOCIETY**



# CERHALGIA



Гл. редактор: Д. Хаджиев, София

Зам. гл. редактор: И. Миланов, София

Д. Минчев, Варна

Секретар: П. Шотеков, София

Редакционна колегия: Ст. Янчева, София

П. Стаменова, София

Ц. Цонев, София

Д. Георгиев, София

Л. Чипилски, София

Д. Напи, Рим

Д. Сандрини, Павиа

К. Тасорели, Павиа

Г. Бузи, Венафро

Д. Шоенен, Лиеж

О. Шьостаг, Трондхаим

Д. Гербер, Кил

В. Галай, Перугжа

Техн. секретар: Й. Докова, София

Editor-in-chief: D. Hadjiev, Sofia

Associate Editors: I. Milanov, Sofia

D. Mintchev, Varna

Secretary: P. Shotekov, Sofia

Editorial Board: St. Yancheva, Sofia

P. Stamenova, Sofia

Tz. Tzonev, Sofia

D. Georgiev, Sofia

I. Tchopilski, Sofia

G. Nappi, Roma

G. Sandrini, Pavia

C. Tassorelli, Pavia

G. Buzzi, Venafro

J. Schoenen, Liege

O. Sjaastad, Trondheim

D. Gerber, Kiel

V. Gallai, Perugia

Technical secretary: Y. Dokova, Sofia

# CERHALGIA

**СЪДЪРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**ОБЗОРИ**

**REVIEWS**

**Д. Богданова, И. Миланов**

**D. Bogdanova, I. Milanov**

ВЪЗМОЖНИ ОБЩИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ  
МЕХАНИЗМИ ПРИ МИГРЕНА,  
ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ  
И ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ ..... 6

COMMON PATHOPHYSIOLOGICAL  
MECHANISMS OF MIGRAINE,  
TENSION TYPE HEADACHE  
AND PARKINSON'S DISEASE ..... 6

**С. Иванова, ИВ. Миланов**

**Ivanova, S., Milanov, I.**

БЪРЗОДЕЗИНТЕГРИРАЩИ СЕ ТАБЛЕТИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНЕН ПРИСТЪП ..... 15

FAST - DISINTEGRATING TABLETS  
IN TREATMENT OF MIGRAINE ATTACK ..... 15

**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**

**ORIGINAL PAPERS**

**П. Колев, Н. Михнев**

**P. Kolev, N. Mihnev**

СУМАТРИПТАН: ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН  
ОПИТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО  
НА МИГРЕНЕН ПРИСТЪП ..... 20

SUMATRIPTAN: REVIEW OF EXPERIENCE  
IN THE TREATMENT  
OF MIGRAINE ATTACK ..... 20

**М. Маринов, Хр. Рангелов, Хр. Христов,  
В. Бусарски, К. Романски**

**M. Marinov, Chr. Ranquelov, Chr. Christov,  
V. Bussarsky, K. Romansky**

НЕВРОХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ  
НА ХРОНИЧНАТА БОЛКА ..... 28

NEUROSURGICAL TECHNIQUES FOR  
TREATMENT OF CHRONIC PAIN ..... 28

**Г. Максимов, К. Максимов**

**G. Maximov, K. Maximov**

РЕЗИСТЕНТНА ПОСТ-ЗОСТЕРНА  
ИНТЕРКОСТАЛНА НЕВРАЛГИЯ - ТЕРАПЕВТИЧНИ  
АСПЕКТИ ..... 38

INTRACTABLE POST-ZOSTER  
INTERCOSTAL NEURALGIA - THERAPEUTIC  
ASPECTS ..... 38

## ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

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

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

## НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

### Заглавна страница

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

### Резюме

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

### Оригинални статии и кратки научни съобщения

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

### Обзорни статии

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

### Таблицы и илюстрации

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

В текста на ръкописа трябва точно да

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

### Книгопис

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

### Пример

#### Научна статия

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

#### Глава от книга

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

#### Книга

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

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

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

## INSTRUCTION FOR AUTHORS

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

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

#### Title page:

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

#### The articles should have the following sections:

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

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

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

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

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

#### References

Citation of works in the text should be by num-

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

#### Examples:

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

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: *Headache*. Goasdsby, P.J., 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:

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

## ОБЗОРИ / REVIEWS

**ВЪЗМОЖНИ ОБЩИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ ПРИ МИГРЕНА,  
ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ И ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ**

## РЕЗЮМЕ

ВЪЗМОЖНИ ОБЩИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ  
МЕХАНИЗМИ ПРИ МИГРЕНА,  
ТЕНЗИОНЕН ТИП ГЛАВОБОЛИЕ  
И ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Д. Богданова, И. Миланов

*Категра по неврология - МУ, София*

*Съкратено заглавие: Общи механизми  
при главоболие и Паркинсонова болест*

Първичното главоболие (в частност мигрена и тензионен тип главоболие) и двигателните нарушения са две от основните групи неврологични страдания с особена значимост. Патолофизиологичните механизми и на двете групи заболявания не са напълно изяснени, особено по отношение на участието на структурите на мозъчния ствол.

При преглед на литературата се оказва, че мигрената и Паркинсоновата болест имат някои общи функционални, генетични и биохимични особености. Налага се хипотезата за възможното наличие на стволни общи патолофизиологични механизми на главоболие и Паркинсонова болест. Стволните механизми са основни при мигрена. Дисфункция на тригеминалния нерв и на стволните интерневрони лежат в основата на първичното главоболие. Стволни ядра са с дисфункция при паркинсонизъм. Невроизобразяващи изследвания показват, че базалните ганглии, освен в невродегенеративния процес, участват и в модуляцията на болката. Екстрапирамидни структури са въввлечени при мигрена, вероятно на ниво обработка на ноцицептивната информация. Болни с мигрена, както и болни с Паркинсонова болест имат повишена плътност на допаминови рецептори в

## SUMMARY

COMMON PATHOPHYSIOLOGICAL  
MECHANISMS OF MIGRAINE,  
TENSION TYPE HEADACHE  
AND PARKINSON'S DISEASE

D. Bogdanova, I. Milanov

*Department of Clinical Neurophysiology,*

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

Primary headaches and movement disorders (in particular migraine, tension-type headache and Parkinson's disease) represent a considerable health problem and are among the most common diseases in neurology but the knowledge about their pathophysiological mechanisms is limited. As the brainstem structures and dopaminergic transmission are involved in Parkinson's disease and in primary headaches it may be hypothesised that both diseases share some common pathophysiological mechanisms.

Migraine and Parkinson's disease show common functional, genetic and biochemical features. Brainstem nuclei participate in the central processing and modulation of cranio-vascular pain in patients with headache and in neurodegenerative process in patients with parkinsonism. It is suggested that the basal ganglia are involved not only in the movement control but also in nociception and pain modulation. Migraine patients as patients with Parkinson's disease show an increased density of dopamine receptors on lymphocytes have common mechanisms and the nitric oxide may be the site for common pathophysiology in placebo responses in both diseases. Migraine patients as

лимфоцитите. Съществуват данни за общи механизми на плацебо при двете заболявания, като азотният окис може да се окаже общо патофизиологично звено.

Болни с ПБ имат по-благоприятно протичане на мигренните пристъпи - мигрена се установява по-рядко при болни с ПБ и болните с коморбидност съобщават за подобрение или ремисия на главоболието след поява на паркинсоновите симптоми. Възможно е нигралната дегенерация да има позитивен ефект върху механизмите на главоболието.

Повечето проведени до момента неврофизиологични изследвания при болни с първично главоболие и при Паркинсонова болест показват промени, свързани с недостатъчна активация или повишена инхибиция на стволите инхибиторни интернеурони и абнормна стволова свръхвъзбудимост и при двете заболявания, т.е. подсказват припокриване на патофизиологичните механизми.

Смятаме, че потвърждаването или отхвърлянето на възможните общи патофизиологични механизми при тези заболявания чрез допълнителни задълбочени проучвания би помогнало за разширяване на познанието в тези области на неврологията и за по-доброто лечение и профилактика на първичното главоболие и на Паркинсоновата болест.

**Ключови думи:** допамин, мигрена, мозъчен ствол, Паркинсонова болест, патофизиология

Известно е, че главоболието и двигателните нарушения са две от основните групи неврологични страдания с особена значимост, чиито патофизиологични механизми, а оттук и възможните терапевтични подходи, не са достатъчно изяснени. Въпреки на пръв поглед коренната разлика между тези заболявания, се налагат и някои прилики, които предизвикват научен интерес.

Първичното главоболие представлява значителен здравен и социален проблем. Двата основни вида първично главоболие - мигрена и тензионен тип, са едни от най-скъпо струва-

patients with Parkinson's disease show an increased density of dopamine receptors on their lymphocytes. It is suggested that Parkinson's disease modify migraine coarse and the possible explanation includes a possitive effect of nigral degeneration on migraine pain mechanisms.

Most of the neurophysiological studies in patients with primary headache and in Parkinson's disease show the same neurophysiological abnormalities - deficient activation or excessive inhibition of the brainstem inhibitory interneurons and confirm the brainstem dysfunction in both diseases.

In conclusion migraine and Parkinson's disease may have some overlapping pathophysiological mechanisms localized in the brainstem. More investigations are needed to explore this hypothesis.

**Key words:** brainstem, dopamine, migraine, Parkinson's disease, pathophysiology

щите заболявания в съвременното общество и водят до значително нарушение на трудоспособността и ежедневната активност (6, 19). Мигрената е най-честото неврологично заболяване, което засяга от 14 до 18% от общата популация (4,5). Тензионният тип главоболие има хронична и епизодична форми, всяка от които може да бъде свързана или не с повишен тонус на перикраниалните мускули (19). При много болни то може да се комбинира с мигрена, която може да бъде и усложняващ фактор при генетично предразположени индивиди (19). Почти всеки човек в света е страдал поне веднъж в живота си



от епизодично тензионен тип главоболие. Хронично тензионен тип главоболие ( $\geq 180$  дни годишно), се среща в около 3% от цялата популация (33). Друг основен и актуален проблем в неврологията е идиопатичната Паркинсонова болест (ПБ), която е едно от най-честите невродегенеративни двигателни заболявания, разпространено в от 500 до 650 на 100 000 индивида на възраст над 50 години (5).

Патофизиологичните механизми и на първичното главоболие, и на Паркинсоновата болест не са напълно изяснени, особено по отношение на участието на структурите на мозъчния ствол при двете различни по етиология, патогенеза, клинична картина и лечение заболявания. Ето защо в следващото изложение ще се опитаме да изложим наличните данни и да обсъдим възможните прилики и общи механизми на тези заболявания.

Известно е, че структурите на мозъчния ствол играят ключова роля в модуляцията и провеждане на болковите импулси (10). Дисфункция на тригеминалния нерв и на стволите интерневрони лежат в основата на първичното главоболие (41). Мозъчният ствол може да действа като генератор или модулатор на мигренната болка (36). Магнитно-резонансни изобразяващи проучвания показват, че периакведуктното сиво вещество участва в модуляцията на болката (40, 45). Когато здрави хора очакват болкови стимули, периакведуктното сиво вещество не се активира и те възприемат интензитета на болката като висок. Когато вниманието е отклонено, периакведуктното сиво вещество се активира и интензитета на болката намалява (16, 18, 27, 40, 42). Приема се, че активацията на периакведуктното сиво вещество предизвиква аналгезия (36). Weiller и съвът (43) показват, че аминергичните ядра (locus coeruleus, nuclei raphe) в мозъчния ствол

модифицират тригеминалните процеси на болката, защото по време на пристъп се наблюдава хиперактивност в областта на raphe и locus coeruleus на противоположната на главоболието страна. Тези данни показват хиперактивност на аминергичните подкорово-корови пътища, които са с хипофункция между пристъпите (43). Според патофизиологичният модел, представен от Bendtsen (6), основният проблем при хронично тензионен тип главоболие е така наречената централна сензитизация, която участва и в патофизиологичните механизми и при мигрена. Тя представлява повишена възбудимост на невроните в ЦНС на ниво задни рога на гръбначния мозък и спинално тригеминално ядро от продължителни ноцицептивни (болкови) стимули от перикраниалните миофасциални тъкани (6). Централните промени могат да засегнат регулацията на периферните механизми, да доведат до повишена перикраниална мускулна активност или освобождаване на невротрансмитери в миофасциалните тъкани.

Малко се знае за участието на мозъчния ствол при дисфункцията на двигателните системи при Паркинсонова болест. Промяна в стволите структури, като ретикуларна формация, ядрата на raphe, locus coeruleus и nucleus reticulospinalis (педункулопонтинно ядро), свързани с първично дегенеративна патология, се съобщава в няколко патоморфологични изследвания (8, 21, 30, 39). Предполага се, че някои допамин-резистентни симптоми, като походка и поза, отразяват именно загуба на неврони в мозъчния ствол (21). Основна идея на известния патофизиологичен модел на базалните ганглии при Паркинсонова болест е, че различните допаминови рецептори (D1 или D2) са локализирани в различни стриарни популации, които са свързани с директния (към globus



rallidus - вътрешен сегмент) и с индиректния (към външния палидум или globus pallidus - външен сегмент) пътища (17).

Интересно е, че мигрената и Паркинсоновата болест имат някои общи функционални и биохимични особености. Стволовете механизми са основни при мигрена (43). Стволови ядра, като каудалното тригеминално ядро, locus coeruleus и ядра на гархе участват в централните процеси и в модуляцията на краниоваскуларната болка, а nucleus tractus solitarius и горзалното мотормно ядро на n. vagus медируют вегетативните феномени при мигренен пристъп (43). От друга страна допаминът също участва в патогенезата на мигрена (31). В подкрепа на ролята на допамин в патофизиологията на мигрената съществува значителен изследователски материал от биологични, фармакологични и генетични данни. Повечето мигренни симптоми могат да бъдат индуцирани чрез допаминергична стимулация (20). При мигрена съществува допамин рецепторна свръхчувствителност (20, 31). Тя се демонстрирана от предизвикване на прозяване, гадене, повръщане, хипотензия и други мигренни симптоми от допаминови агонисти в дози, които не въздействат при хора без мигрена (20, 31). Допамин рецепторните антагонисти се оказват терапевтично ефективни при мигрена (31). Модуляцията на допаминергичната невротрансмисия може да се окаже важен терапевтичен подход в лечението на мигрена (5, 31). Последни генетични данни показват, че вариации в допамин рецепторни гени могат да влияят върху патофизиологията на мигрена с аура (26, 32).

Теорията на участие на допаминергичните системи в патофизиологията на мигрената е предложена от F. Sicuteri още през 1977 (31). Съществуват много данни, предполагащи участието им, особено във фазата преди и след

главоболието. Различни антидопаминергични медикаменти прекъсват мигренните пристъпи, докато допаминовите агонисти могат да бъдат полезни за профилактика (7, 35). Фармакологични проучвания с допаминергични агенти като апоморфин показват, че при мигрена има свръхчувствителност на допаминергичните рецептори, дори и в междупристъпния период (1). Установено е, че при животни допаминът води до вазодилатация на мозъчните артерии в много ниски дози. Akerman и Goadsby през 2005 г. (1) изследват ефекта на допамин рецепторни агонисти върху калибъра на дуралните мозъчни съдове и ефекта на допамин и специфични допамин рецепторни антагонисти върху тригеминоvascularната невrogenна вазодилатация и установяват, че използването на dopamine hydrochloride води до значителна вазоконстрикция и повишаване на артериалното налягане. Данните не потвърждават важна роля на допаминовите рецептори, но не отхвърлят участие на модулаторите на допаминовите рецептори в профилактиката на мигренните пристъпи (1).

Напоследък някои проучвания подкрепят тезата за мигрената като генетично заболяване, макар че типа и броя на гените, участващи в патогенезата на мигрената не са изяснени напълно (29). Гените, които кодират ензимите и рецепторите, модулиращи допаминергичната активност, са добри кандидати за изследване на молекулярните генетични механизми при мигрена. Интересът към връзката между допамин и мигрена е подновен след откриване на повишената честота на допамин D2 рецепторен (DRD2) ген при болни с мигрена (26). Този ген е един от най-популярните в неврологията и психиатрията. Няколко изследвания анализират възможната асоциация между полиморфизма на DRD2 и

мигрената. През 1997 година Peroutka и съавт. (31) показват, че алела NcoI C на DRD2 ген значително модифицира клиничната възприемчивост към мигрена с аура. Според същите автори честотата на този алел е значително по-висока при болни с мигрена с аура, както и при депресия, отколкото при хора без такива заболявания (32). Други автори обаче не приемат подобна асоциация (5). Ролята на допамин D2 рецепторен ген в модифициране на фенотипните характеристики при мигрена остава неясна (4). Mochi и съавт. (23) през 2003 година показват, че мигрена без аура, но не и мигрена с аура, показва силна генетична връзка с допамин D4 рецепторния ген.

Болни с мигрена имат повишена плътност на допаминови рецептори в лимфоцитите (3, 4). Установена е повишена плътност на D3 и на D4 рецепторни субтипа и в лимфоцити на болни с мигрена (4). Възможно е това да отразява централна и/или периферна допамин рецепторна свръхчувствителност, дължаща се на хипофункция на допаминергичната система (4). Тази находка поддържа становището, че допамин D2-подобните рецептори са засегнати при това заболяване. Подобни промени има и при болните с Паркинсонова болест - те имат повишена плътност на допамин D1 и D2 рецептори в лимфоцитите, в сравнение със здрави контроли и с болни с други неврологични заболявания (3). Данните показват дисрегулационни промени в резултат от нарушените допаминергични механизми (3).

Въпреки многото и противоречиви клинични и експериментални данни за общото между мигрена и екстрапирамидните заболявания, има доказателства за това, че екстрапирамидните структури са въввлечени при мигрена, вероятно на ниво обработка на ноцицептивната информация. Напоследък се появяват неврофизиологични, клинични и поведенчески данни за ролята

на базалните ганглии, заедно с други стволкови структури, в процесите на соматосензорната информация и по-специално в ноцицепцията и болката (11). Невроанатомични експерименти показват, че базалните ганглии са богати на много невроактивни химични субстанции, които могат да участват в модуляцията на ноцицептивната информация (11). Инжектиране на опиати, допамин и GABA имат ефект върху поведението на болката. Прилагането на тези вещества в базалните ганглии променя предимно супраспиналната модуляция, отколкото спиналните рефлексни механизми на болката (11). Все още не може да се обясни как точно базалните ганглии участват в сензомоторната интеграция. Болни с дегенеративни заболявания, като Паркинсонова болест и хорей на Хънтингтон, имат променена болкова чувствителност (11). Може да се предположи, че базалните ганглии участват в дискриминацията, афективните и когнитивните аспекти, модуляцията на ноцицептивната информация и подаването на тази информация към по-високи нива на обработка.

Интересно е, че болни с Паркинсонова болест имат по-благоприятно протичане на мигренните пристъпи (5). Мигрена се установява по-рядко при паркинсонци, като ефектът от менопауза по отношение на хода на мигрената, е еднакъв при тези болни и при здрави контроли (5). Според Barbanti и съавт. (5) повечето от болните с Паркинсонова болест и мигрена съобщават за подобрене или ремисия на главоболието след поява на паркинсоновите симптоми. Наличието на фамилна обремененост с мигрена е по-рядко при болни с Паркинсонова болест, отколкото при здрави контроли (5). В същото време е известно, че други преципитиращи мигрената фактори, като депресия, са по-чести при паркинсонци (5).

Съществуват две хипотези за по-благоприятното протичане на мигрена при Паркинсонова болест. Според първата е възможно хроничната допаминергична терапия (с леводопа или допаминови агонисти) да оказва профилактичен ефект. Допамините агонисти имат комбинирано допаминергично и антисеротонинергично действие, на което може да се дължи този ефект (5). Втората хипотеза предполага, че нигралната дегенерация, която е основен патологичен механизъм при Паркинсонова болест, има позитивен ефект върху механизмите на мигрената (5). Това се подкрепя от установеното засягане на substantia nigra при мигрена. Substantia nigra съдържа в най-висока концентрация залавни места за <sup>3</sup>H-суматриптан в мозъчния ствол (9). Substantia nigra и nucleus ruber се активират двустранно след окципиталната кора по време на зрителна аура на мигрена (44) и при хронично ежедневно главоболие (45), установено чрез T2 магнитно-резонансно изобразяване. Substantia nigra и вентралното тегментно поле активно контролират мозъчната микроциркулация и пермеабилитета на кръвно-мозъчната бариера чрез допаминергични влакна, които завършват в тесен контакт с пенетриращите артериоли и мозъчните капиляри в кората на мозъка (20).

Направена е подробна сравнителна характеристика на заболяванията мигрена, чиста автономна недостатъчност и мултисистемна атрофия (невродегенеративен паркинсон-плюс синдром), при която мигрена има редица диагностични и клинични общи характеристики с другите две заболявания поради наличието на хронична стволова симпатикова дисфункция (32).

Налице са и доказателства за общи механизми на плацебо при болни с главоболие и с Паркинсонова болест. Известно е, че стриарни допамин D2/D3 рецептори участват в блокадата

чувствителност и в ефекта на плацебо (22). Изследвания с позитронна емисионна томография показва, че плацебо ефектът при болни с Паркинсонова болест, с болка и с депресия, е свързан с активация на лимбичните кръгове. Докато плацебо при Паркинсонова болест отразява освобождаването на допамин в горзалния стриатум, то при болка участват опиоидните пътища (12). Микроинжектиране на опиоид директно в nucleus accumbens води до индуциране на антиноцицепция, докато опиоидният антагонист naloxone в nucleus accumbens намалява антиноцицептивния ефект. Nucleus accumbens е важен компонент на мезолимбичната допаминергична система и важен модулатор на болката (15).

Възможно е плацебо ефектът да е свързан с ефекта на азотния окис в неврални, съдови и свързани с имунния отговор тъкани (14). Нивата на азотен окис участват в модуляцията на допаминовия метаболизъм в нигростриарните, както и в мезолимбичния и мезокортикалния невронни кръгове (14).

Известна е ролята на азотния окис в патологичията на мигрена и тензионен тип главоболие. Нивата на азотния окис може би играят роля в модуляцията и на допаминергичната функция (13). От друга страна азотният окис, който има важна роля в патологичията на мигрена и на тензионен тип главоболие, повлиява и двигателния контрол. Проучвания върху експерименталата Паркинсонова болест предполага връзка между системата на азотния окис и невродегенеративния процес в нигростриарните пътища (13). Има данни за протективна роля на азотния окис (13). Следователно азотния окис може да бъде ключов участник във физиологията и патологичията и в нигростриарната система.

Друг проблем пред съвременната невронаука

е тензионният тип главоболие и неговата патофизиологична връзка с мигрената. Особен интерес представлява и възможната корелация между тензионния тип главоболие, свързано с мускулна контракция, и заболявания, свързани с повишен мускулен тонус, каквито са невродегенеративните заболявания, в частност Паркинсоновата болест. Възможно е при тензионен тип главоболие механизмите на повишената чувствителност и продължителната тонична контракция на мускулите да се дължат на перманентна дисфункция в ЦНС (2). Интересни данни представят проучванията на лечение при хронично първично главоболие с ботулинов токсин, който е основно средство за лечение на повишен мускулен тонус, вследствие на инхибиране на ацетилхолиновото освобождаване в невромускулните синапси. При болни с хронично ежедневно главоболие е установено подобрене от прилагане на ботулинов токсин (28). Механизмите на това повлияване са спекулативни, но е възможно те да са свързани с десензитизация в централната нервна система (28). Много невропептиди, включително субстанция Р, калцитонин ген свързан пептид, са таргетни в действието на ботулинов токсин. Всъщност, триптаните облекчават мигренната болка по механизъм, подобен на този на ботулинов токсин. Релаксацията на напрегнатата мускулатура също е от значение, още повече че болни с хронично тензионен тип главоболие се повлияват по-добре, в сравнение с болни с хронична мигрена (28).

Резултатите от много неврофизиологични проучвания подкрепят възможната връзка в стволите патофизиологични механизми при тези две големи и на пръв поглед коренно различни неврологични заболявания, като първично главоболие и Паркинсонова болест. Някои инхибиторни стволови рефлексни, като

екстероцептивната супресия на *m.temporalis* и *m.masseter* и мигателният рефлекс, показват едни и същи промени при болни с хронични болкови синдроми, в частност хронично тензионен тип главоболие, и при болни с Паркинсонова болест, за разлика от здрави контроли и болни с други неврологични заболявания (24, 25, 34, 37, 38). Затова тези изследвания могат да бъдат особено полезни при бъдещи проучвания.

Можем да обобщим, че двете групи заболявания имат важно социално и икономическо значение и трудно терапевтично повлияване. Тъй като стволите механизми и допаминергичната трансмисия участват в патофизиологията на мигрена, а Паркинсоновата болест е парадигма на допаминергично стволно заболяване, то би било уместно в бъдеще въпреки многото отворени въпроси, а може би именно затова, да се провеждат едни и същи изследвания паралелно при болни с главоболие и при болни с Паркинсонова болест. Потвърждаването или отхвърлянето на възможните общи патофизиологични механизми при първично главоболие и Паркинсонова болест би помогнало за по-доброто познаване на тези заболявания и евентуално за тяхното лечение и профилактика.

**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:**

*D. Bogdanova, M.D.  
Department of Clinical Neurophysiology,  
University Hospital for Neurology  
and Psychiatry "St. Naum"  
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria  
dessislava\_bogdanova@yahoo.co.uk*

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Akerman, S., Goadsby, P.G. The Role of Dopamine in a Model of Trigeminovascular Nociception, 2005, JPET, 314, 162-169.
2. Ashina, M., Bendtsen, L., Jensen, R., Sakai, F., Olesen, J. Muscle hardness in patients with chronic tension-type headache: relation to actual headache state. *Pain*, 1999, 79, 201-205.
3. Barbanti, P., Fabbrini, G., Ricci, A., Cerbo, R., Bronzetti, E., Caronti, B., Calderaro, C., Felici, L., Stocchi, F., Meco, G., Amenta, F., Lenzi, G. Increased expression of dopamine receptors on lymphocytes in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1999, 14(5), 764-771.
4. Barbanti, P., Fabbrini, G., Ricci, A., Pascali, M., Bronzetti, E., Amenta, F., Lenzi, G., Cerbo, R. Migraine patients show an increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes. *Cephalalgia*, 2000, 20(1), 15-19.
5. Barbanti, P., Fabbrini, G., Vanacore, N., Rum, A., Lenzi, G., Meco, G., Cerbo, R. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia*, 2000, 20(8), 720-723.
6. Bendtsen, L. Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*, 2000, 20, 486-508.
7. Bigal, M., Bordini, C., Speciali, J. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. *J Emerg Med*, 2002, 23(2), 141-148.
8. Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R., Jansen Steur, E., Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2), 197-211.
9. Castro, M., Pascual, J., Romon, T., Del Arco, C., Del Olmo, E., Pazos, A. Differential distribution of [3H]sumatriptan binding sites (5-HT1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptors) in human brain: focus on brainstem and spinal cord. *Neuropharmacology*, 1997, 36, 535-542.
10. Cecchini, A. Proietti, Sandrini, G., Fokin, Iv., Moglia, A., Nappi, G. Trigemino-facial reflexes in primary headaches. *Cephalalgia*, 2003, 23 (s1), 33-41.
11. Chudler, E., Dong, W. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 1995, 60(1), 3-38.
12. de la Fuente-Fernandez, R., Stoessl, A. The biochemical bases of the placebo effect. *Sci Eng Ethics*, 2004, 10(1), 143-150.
13. Del Bel, E., Guimaraes, F., Bermudez-Echeverry, M., Gomes, M., Schiaveto-de-souza, A., Padovan-Neto, F., Tumas, V., Barion-Cavalcanti, A., Lazzarini, M., Nucci-da-Silva, L., de Paula-Souza, D. Role of nitric oxide on motor behavior. *Cell Mol Neurobiol*, 2005, 25(2), 371-392.
14. Fricchione, G., Stefano, G. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med Sci Monit*, 2005, 11(5), 54-65.
15. Gear, W., Aley, K., Levine, J. Pain-induced analgesia mediated by mesolimbic reward circuits. *J Neurosci*, 1999, 19(16), 7175-7181.
16. Gerber, W., Schoenen, J. Biobehavioral correlates in migraine: the role of hypersensitivity and information/processing dysfunction. *Cephalalgia*, 18, 1998, (Suppl. 21), 5-11.
17. Gerfen, C., Engber, T., Mahan, L., Susel, Z., Chase, T., Monsma, F. Jr, Sibley, D. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*, 1990, 250, 1429-1432.
18. Grossberg, S., Gutowski, W. Neural dynamics of decision making under rest: an effective balance and cognitive-emotional interactions. *Psychol. Rev.*, 94, 1987, 300-318.
19. Jensen, R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update. *Cephalalgia*, 2001, 23 (Suppl.), 49-52.
20. Krimer, L., Muly, E. 3rd, Williams, G., Goldman-Rakic, P. Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nat Neurosci*, 1998, 1, 286-289.
21. Lee, M., Rinne, J., Marsden, C. The pedunculo-pontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J*, 2000, 41, 167-184.
22. Martikainen, I., Hagelberg, N., Mansikka, H., Hietala, J., Nagren, K., Scheinin, H., Pertovaara, A. Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia. *Neurosci Lett*, 2005, 376(3), 149-153.
23. Mochi, M., Cevoli, S., Cortelli, P., Pierangeli, G., Soriani, S., Scapoli, C., Montagna, P. A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes. *Neurol Sci*, 2003, 23(6), 301-305.
24. Nakashima, K., Thompson, P.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Stell, R., Marsden, C.D. An exteroceptive reflex in the sternocleidomastoid muscle produced by electrical stimulation of the supraorbital nerve in normal subjects and patients with spasmodic torticollis. *Neurology*, 1989, 39, 1354-1358.
25. Nakashima, K., Wano, Y., Shimoda, M., Sakuma, K., Rothwell, J. C., Takahashi, K. Reduced late component of exteroceptive reflex in patients with Parkinson's disease. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 37(8), 503-508.
26. Noble, E. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 2003, 116(1), 103-125.
27. Olesen, J., Thomsen, L.L., Lassen, L.H., Olesen, I.J. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*, 15, 1995, 94-100.
28. Ondo, W., Vuong, K., Derman, H. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. *Cephalalgia*, 2004, 24(1), 60-65.



29. Ophoff, R.A., Terwindt, G.M., Vergouwe, M.N. et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the CA2+ channel gene CACNL1A4. *Cell*, 87, 1996, 543-552.
30. Pahapill, P., Lozano, A. The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 2000, 123, 1767-1783.
31. Peroutka, S. Dopamine and migraine. *Neurology*, 1997, 49(3), 650-656.
32. Peroutka, S. Migraine: a chronic sympathetic nervous system disorder. *Headache*, 2004, 44(1), 53-64.
33. Rasmussen, B.K., Jensen, R., Schroll, M., Olesen, J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study. *J Clin Epidemiol*, 1991, 44, 1147-1157.
34. Schoenen, J., Gerard, P., De Pascua, V., Sianard- Gainko, J. Multiple clinical and paraclinical analyses of chronic tension-type headache associated or unassociated with disorder of pericranial muscles. *Cephalalgia*, 1991, 11, 135-139.
35. Silberstein, S., Young, W., Mendizabal, J., Rothrock, J., Alam, A. Acute migraine treatment with droperidol: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 2003, 60(2), 315-321.
36. Silberstein, S. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*, 2004, Suppl 2, 2-7.
37. Svensson, P. Masseter reflexes modulated by pain. *Mov Disord* 2002, 17, suppl.2, 45-48.
38. Svensson, P., Bakke, M., Michler, L., Arendt-Nielsen, L., Moller, E. Trigeminal responses evoked by painful electrical stimulation. *J. Oral. Rehabil*, 1998, 25 (2), 128-134.
39. Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., Sakamoto, T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 2003, 119, 293-308.
40. Tracey, I., Ploghaus, A., Gati, J., Clare, S., Smith, S., Menon, R., Matthews, P. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci*, 2002, 22(7), 2748-2752.
41. van Vliet, J., Vein, A., Le Cessie, S., Ferrari, M., van Dijk, J., Dutch RUSSH Research Group. Impairment of trigeminal sensory pathways in cluster headache. *Cephalalgia*, 2003, 23, 414-419.
42. Wang, W., Schoenen, J., Timsit-Berthier, M. Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the "oddball" paradigm. *Neurophysiol. Clin.*, 25, 1995, 3-11.
43. Weiller, C., May, A., Limmroth, V. Brain stem activation in human migraine attacks. *Nature Med.*, 1995, 1, 658-660.
44. Welch, K., Cao, Y., Aurora, S., Wiggins, G., Vikingstad, E. MRI of the occipital cortex, red nucleus and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology*, 1998, 51, 1465-1469.
45. Welch, K., Nagesh, V., Rozell, K., Gelman, N., Schultz Nelson, J. Functional MRI of chronic daily headache. *Cephalalgia*, 1999, 19, 323.



## БЪРЗОДЕЗИНТЕГРИРАЩИ СЕ ТАБЛЕТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНЕН ПРИСТЪП

### РЕЗЮМЕ

#### БЪРЗОДЕЗИНТЕГРИРАЩИ СЕ ТАБЛЕТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНЕН ПРИСТЪП

С. Иванова, Ив. Миланов

СБАЛНП "Св. Наум"

Триптаните са революционният, специфичен начин за лечение на мигрена и са медикаменти на първи избор при започващ мигренен пристъп. Новата брзодезинтегрираща се таблетка Sumatriptan (Sumatriptan FDT) бе създадена с цел ускоряване на абсорбцията и началото на ефекта спрямо стандартната таблетка. Данните сочат че Sumatriptan FDT се дезинтегрира бързо и преминава по - бързо през стомаха спрямо конвенционалната таблетка. При възрастни със средна или тежка по степен изразеност мигренна болка, след прием на 100 mg Sumatriptan FDT се отбелязва начало на подобрението между 17 и 25 минути; при прием на 50 mg Sumatriptan FDT съответно на 30 минути след приема. С наличието на различните формули на употреба на медикаменти за остър мигренен пристъп е възможно подбирането на специфично лечение, отговарящо на нуждите и предпочитанията на пациента. Резултатите сочат, че Sumatriptan FDT бързо дезинтегрираща се таблетка е ефективна и с добра паносимост при лечение на мигренен пристъп. Sumatriptan FDT, бързо дезинтегрираща се таблетка има бързо начало на действие и е със съпоставим профил на безопасност към конвенционалната таблетка.

**Ключови думи:** лечение, мигрена, sumatriptan FDT

### SUMMARY

#### FAST - DISINTEGRATING TABLETS IN TREATMENT OF MIGRAINE ATTACK

Ivanova, S., Milanov, I.

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

The specific triptans have revolutionized the treatment of migraine and are usually the drug of choice to treat a migraine attack in progress. A new fast - disintegrating Sumatriptan tablet (Sumatriptan FDT) has been developed with the goal of speeding absorption and onset of effect compared with standard sumatriptan tablet. Data suggest that Sumatriptan FDT tablets may disintegrate faster and get emptied from the stomach faster than standard ones. In adults with moderate to severe migraine pain relief appear at 17 to 25 minutes after Sumatriptan FDT 100 mg and 30 minutes following 50 mg Sumatriptan FDT administration.

By increasing the number of treatment formulations available to physicians, it is possible to match patient needs and preferences with specific characteristics of migraine therapies. Results show that Sumatriptan orally disintegrating tablet is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine. The fast disintegrating tablet has a rapid onset of action and shows a similar safety profile to that reported for the conventional tablet.

**Key words:** migraine, Sumatriptan FDT, treatment

Статистиката сочи, че при 90% от мъжете и 95% от жените поне веднъж годишно възниква главоболие. Мигрена се диагностицира при 11% от възрастното население в Америка (18). Мигрената преобладава сред младата, творческа възраст - между 25 и 55 години. Мигреният пристъп е свързан с инвалидизация в 92 % от засегнатите (13). Проведено е проучване, демонстриращо тежестта на заболяванията, оценявана от пациента като готовност за посвещаване на години от живота си, с цел пълно излекуване. Резултатите установяват, че мигрената се нарежда сред първите места по инвалидизация и желание на пациента за пълно излекуване. Не случайно мигрената е категоризирана от Световната Здравна Организация на 19 място сред заболяванията, причиняващи инвалидизация за двата пола и заема още по-предна позиция в класацията сред женския пол -12 място (15).

Sumatriptan, последван от други селективни серотонинови 5HT 1B/1D агонисти доведе до революционна промяна в лечението на мигрената. Триптаните имат множество предимства пред по-старите ерготаминови деривати, особено по отношение на селективна фармакология, опростена и постоянна фармакокинетика, ясни препоръки за употреба, основани на факти и ефикасност, установена при многобройни мултицентрови контролирани проучвания (22).

Приоритет за пациентите при лечение на мигренен пристъп е бързо отшумяване на болката (9). Изследват се нови стратегии за постигане на възможността за бързо освобождаване от болката при използване на таблетна форма на триптани. Една от тези стратегии е ранно приемане на таблетата, още в началото на поява на болката, когато интензитетът е слаб. Благоприятният резултат е демонстри-

ран в няколко проучвания, част от които е приложение на Sumatriptan (4, 5, 24). Бързото отшумяване на болката при ранно прилагане на медикамента допринася за предотвратяване от сензитизация на централните болкови пътища. Централната сензитизация е възможно да възникне рано след началото на болката, като се счита за иницирана от, но развиваща се независимо от невроналната активност на периферните пътища (2, 3). Тя е причина за възникване на кутанна алодиния (21). Ранното лечение на мигреният пристъп с триптани, които взаимодействат с 5 - hydroxytryptamine (5-HT) 1B рецепторите на краниалните съдове и 1D рецепторите на менингеалните нервни влакна, може да предотврати възникването или да минимизира централната сензитизация чрез прекъсване на невралната активност. Втората стратегия за по-бързо справяне с болката е синтезирането на таблетки по технология за бързо освобождаване. Както конвенционалните таблетки, така и бързодезинтегриращите се таблетки се приемат с вода, но последните се разпадат бързо след гълтането и имат подобрена абсорбция. Тази форма използва т.н. RT Technology, която просмуква вода в таблетата и причинява набъбването ѝ и разпадането ѝ на части. Тази форма на освобождаване е по-малко зависима от стомашния мотилитет, което е значимо предимство пред конвенционалната таблетка, при наличие на стомашна стаза, придружаваща мигрението главоболие. В случаите, при които гаденето и повръщането са придружаващи симптоми; прилагането на бързо действащо лечение е от съществена важност (12).

Фармакодинамичен профил. Sumatriptan е селективен серотонинов 5-HT 1B/1D агонист. Съдовете 5 - HT 1B рецептори са локализирани основно в мозъчните и дуралните съдове,

докато 5-HT<sub>1D</sub> рецепторите са локализирани в нервната тъкан. Тези рецепторни субтипове медираат вазоконстрикция на краниалните артерии и артерио-венозни анастомози и инхибирането на невrogenното възпаление (17). Счита се, че тези ефекти са в ерата на терапевтичното повлияване при мигрена. Sumatriptan води още и до средна по степен вазоконстрикция на коронарните съдове и несигнификантна вазоконстрикция на периферните съдове. Научните данни сочат, че ефектът на Sumatriptan може да бъде повлиян от наличието на кутанна алодиния (1). Счита се, че ако централната сензитизация настъпи преди администрацията на триптан, ефектът е непълноценен, въпреки намалението на силата на болката тя продължава да персистира и кутанната алодиния продължава да се развива (21). Ето защо се препоръчва ранното приложение на триптани с цел превенция на развитието на кутанна алодиния (11, 16).

Фармакокинетичен профил. Сравнявани са фармакокинетичните показатели на бързогезинтегрираща се таблета Sumatripta FDT със стандартни таблетки Sumatriptan (14, 23). Единична доза Sumatriptan FDT 50 mg достига средна пикова плазмена концентрация (C - max) от 30,0 ng/mL средно за 0,83 /час (23). Съответно стойностите са 29,1 ng/mL и 1.00 час при прилагане на 50 mg конвенционална таблета Sumatriptan (23). Sumatripta FDT се свързва 14-21 % с плазмени протеини и има 14% бионаличност. Sumatriptan FDT е биоеквивалентна на стандартната таблета (23). Средно време за начална гезинтеграция на Sumatriptan FDT 100 mg е 1,4 мин в сравнение с 19,8 мин за конвенционалната таблета. Времето за пълна гезинтеграция на Sumatriptan FDT е 6,2 мин срещу 38,8 мин. за стандартната таблета. Sumatriptan FDT 50 % се изпразва от стомаха след 57, 9 мин в сравнение с

94, 2 мин. за стандартната форма (10). Sumatriptan се метаболизира до аналог на инголоцетната киселина - неактивен метаболит, който се екскретира основно чрез урината, но и чрез фецеса. Средният елиминационен полуживот на Sumatripta FDT 50 mg и 100 mg е съответно 2,78 и 3,07 часа спрямо 2,9 и 2,86 часа за конвенционалната таблета (10). Проучването на Walls и сътрудници проведено in vitro установява, че Sumatriptan FDT се разтваря 5 пъти по-бързо от конвенционалната таблета, максимална плазмена концентрация се постига 10 - 15 минути по-рано (23).

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване на Carrau и сътрудници с насоченост ранно лечение показва, че прилагането на бързодействащи и бързогезинтегриращи се таблетки притежава по-висока, сигнификантна ефективност спрямо плацебо в постигане на облекчаването и изчезването на болката, както и невъзобновяването ѝ. Макар целта на това проучване да не е сравнение на ефективността на двете дози - 50 mg и 100 mg Sumatriptan FDT, резултатите сочат сигнификантно по-голяма ефективност при Sumatriptan FDT 100 mg в сравнение с 50 mg по отношение на началото на ефекта и оценката на втория час (6). Пълна липса на болка на втория час се установява при 51,1% от получилите 50 mg и при 66,2% от получилите 100 mg Sumatriptan FDT (6). При ранна администрация, до един час от появата ѝ, на 100 mg Sumatriptan FDT при всеки трима от четирима пациенти болката изчезва напълно на втория час (6).

Мигренните атаки са непревдигими, водят до намалена работоспособност или невъзможност за работа и значимо повлияват качеството на живот (7), дори между отделните пристъпи (20). Бързото облекчаване на болката и възможността за бързо връщане към

нормалната ежедневна активност са от първостепенно значение за пациента. Проведено наблюдение разкрива, че четиридесет и пет минути след прием на Sumatriptan FDT 100 mg 29% от пациентите се връщат към нормалната физическа активност спрямо 18% от плацебо групата. Аналогично един час след приема на Sumatriptan FDT 50 mg 41% се връщат към ежедневната активност спрямо 25% от пациентите на плацебо терапия (14).

Формата на Sumatriptan, бързогезинтегрираща се, с бързо действие таблета, е синтезирана за онези пациенти, които предпочитат перорален прием пред инвазивния субкутанен или прилагане на супозитории (8). Таблетите се приемат цели с течност, гезинтегрират се бързо, и се разпространяват бързо. Втора доза може да бъде приета два часа след първоначалната, в случай на възникване на възобновяващо се главоболие. Максималната дневна доза е 300 mg.

Sumatriptan FDT показва добра поносимост. Най-честите странични ефекти са гадене и повръщане, симптоми от страна на гърдния кош, както и обща отпадналост и умора. Но както гаденето и повръщането, така и общата отпадналост и умора, могат да бъдат и придружаващи симптоми на мигрената. Страничните явления се регистрират в не повече от 3% от пациентите. При употребата на Sumatriptan FDT не са регистрирани нови или неочаквани странични явления спрямо конвенционалната таблета.

Почти половината от мигренозно болните не търсят лекарска помощ. От онези, които се лекуват, едва 10 % получават специфична терапия. Вместо това болните опитват множество алтернативни схеми на лечение и само една трета са удовлетворени от резултата. Пациентите очакват от лечението висока

ефективност, бързо действие и удобство, липса на възобновяващо се главоболие и минимум странични ефекти.

Sumatriptan е първият синтезиран триптан през 1991, а сега вече съществува в различни варианти на употреба - под формата на инжекции, назален спрей, конвенционални и бързогезинтегриращи се таблетки и супозитории. Добрите резултати от лечението със Sumatriptan подобряват качеството на живот на страдащите, индиректно и качеството на живот на близките, обвързани с грижа за тях. С нарастването на различните форми на приложение е възможно да се подобри специфичното лечение на мигренния пристъп, отговарящо на нуждите и предпочитанията на пациента. Резултатите сочат, че Sumatriptan FDT бързогезинтегрираща таблета, е ефективна и с добра поносимост при лечение на мигренен пристъп. Sumatriptan FDT бързо-гезинтегрираща се таблета има бързо начало на действието и е със съпоставим профил на безопасност към конвенционалната таблета (19).

**Адрес за кореспонденция:**

*г-р Соня Иванова  
СБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "г-р Любен Русев" №1  
София 1113, България*

**Address for correspondence:**

*Dr. Sonya Ivanova  
University Hospital for Neurology  
and Psychiatry "St. Naum"  
Ljuben Roussev 1str.  
Sofia 1113, Bulgaria  
email: ivanovasonia@gmail.com*

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 2004, 55 (1), 16 - 19.

2. Burstein R., Cutrer MF., Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*, 2000, 123, 1703 - 1709.
3. Burstein R., Yarnitsky D., Goor - Aryeh I., et al. An association between migraine and cutaneous allodynia, *Ann Neurol.*, 2000, 47, 416 - 624.
4. Cady R K., Lipton RB., Hall C., et al. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: Results of the Spectrum Study. *Headache*, 2000, 40, 792 - 797.
5. Cady R K., Sheftell F., Lipton RB., et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: Retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin Ther*, 2000, 22, 1035 - 1048.
6. Carapay J., Schoenen J., Ahmad F., Kinrade F., Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast - disintegrating, rapid - release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo - controlled study. *Clin Ther.*, 2004, 26, 214 - 223.
7. Clarke CE., MacMillan L., Sondhi S., et al. Economic and social impact of migraine. *QJ Med*, 1996, 89, 77- 84.
8. Dahlof C. Update on sumatriptan: new progress in migraine treatment, 2005, 2, 349 - 356.
9. Davies, GM., Santanello N., Lipton R. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. *Cephalalgia*, 2000, 2, 554 - 560.
10. Kori SH., Sandefer EP., McDonald SA., et al. Improved disintegration and gastric emptying of sumatriptan tablets formulated with RT Technology, *Neurology*, 2005, 22, 64 (6 Supl.1).
11. Landy S., Rice K., Lobo B., Central sensitization and cutaneous allodynia in migraine. *CNS Drugs*, 2004, 18, 6, 337 - 342.
12. Lipton R B., Stewart WF. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache* 1999, 39 (suppl 2), S20 - S26.
13. Lipton R B., Stewart W F., Reed M., et al. Migraine's impact today: burden of illness, patterns of care. *Postgrad Med*, 2001, 109, 38 - 45.
14. Moen M., Keating G. Sumatriptan Fast - Disintegrating/ Rapid - Release Tablets. *Drugs*, 2006, 66, 883 - 90.
15. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Diseases: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996
16. Nissan GR, Dimond ML. Advances in migraine treatment. *J. Am. Osteopath Assoc.* 2005, 105, Suppl: S9 - 15.
17. Perry CM, Markham A. Sumatriptan: an update review of its use in migraine. *Drugs.* 1998, 55(6), 889 - 922.
18. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: meta - analytic approach. In Crombie IK., ed. *Epidemiology of Pain.* Seattle, WA: IASP Press; 1999: 159 - 170.
19. Sheftell F D., Dahlof CGH., Brandes JL., et al. Two replicate randomized, double - blind, placebo - controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast - disintegrate/ rapid release formulation of sumatriptam tablets. *Clin Ther*, 2005, 27, 407 - 17.
20. Solomon GD, Skobieranda FG, Graff LA. Quality of life and well - being of headache patients: measurement by the Medical Outcomes Study Instruments. *Headache* 1993, 33, 351 - 358.
21. Silbestrain SD, Migraine pathophysiology and its clinical implication. *Cephalalgia*, 2004, 24, Suppl, 2: 2-7.
22. Telf - Hansen P., Saxena PR., Dahlof C., et al. Ergotamine in the treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain*, 2000, 123, 9-18.
23. Walls C., Lewis A., Bullman J., et al. Pharmacokinetic profile of a new form of sumatriptan tablets in healthy volunteers. *Curr Med Opin.*, 2004, 20, 803 - 809.
24. Winner P., Mannix LK., Putnam DG., et al. Pain - free results with sumatriptan taken at the first sign of migraine pain: 2 Randomized, double - blind, placebo - controlled studies. *Mayo Clin Proc.*, 2003, 78, 1214 - 1222.

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ / ORIGINAL PAPERS

## СУМАТРИПТАН: ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ОПИТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА МИГРЕНЕН ПРИСТЪП

## РЕЗЮМЕ

## СУМАТРИПТАН: ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ОПИТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА МИГРЕНЕН ПРИСТЪП

П. Колев, Н. Михнев

*УСБАЛНП "Св. Наум", София*

Специфичните за лечение на мигрени триптанови препарати доведоха до революционна промяна в лечението и понастоящем това са медикаментите на първи избор при лечението на мигренен пристъп. При пациентите, нуждаещи се от лечение на мигренозните пристъпи, триптаните са медикаментите от първи избор, освен ако не са контраиндицирани. Триптаните имат няколко предимства в сравнение с по-старите ерготаминови деривати поради тяхната селективност, по-добра фармакокинетика, дозозависим ефект и утвърдена ефикасност базирана на големите, мултицентрови контролирани проучвания. Sumatriptan е с най-продължителна употреба, с най-голяма гъвкавост във формите и е бил използван за лечението на най-голям брой пациенти. Той е от полза при всички видове симптоми свързани с мигренната болка. Целта на този обзор е да представи резултатите от лечението със Sumatriptan през първите 10 години от неговото прилагане.

**Ключови думи:** мигрена, триптани, суматриптан, лечение

## SUMMARY

## SUMATRIPTAN: REVIEW OF EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF MIGRAINE ATTACK

P. Kolev, N. Mihnev

*University Hospital of Neurology "St. Naum"  
Sofia, Bulgaria*

The migraine-specific triptans have revolutionized the treatment of migraine and are usually the drugs of choice to treat a migraine attack in progress. For patients who experience disability with their migraine episodes and require migraine-specific treatment, triptans are the drugs of choice to treat a migraine attack in progress, unless contraindicated. The triptans have several advantages when compared with the older ergot derivatives, especially regarding their selective pharmacology, simpler and more consistent pharmacokinetics, evidence-based dose recommendations and established efficacy based on large, well-designed, multicenter controlled trials. Sumatriptan has been available for the longest time within the class, is most flexible in form and has been given successfully to the most number of patients. It is useful for the full range of attacks experienced by a migraine sufferer. The aim of this review is to provide an overview of the first 10 years of its use.

**Key words:** migraine, triptans, sumatriptan, treatment



Мигрената е често срещано, повтарящо се неврологично заболяване, което засяга около 18 % от жените и 6 % от мъжете. Тя е резултат от неврохимични, електрични и васкуларни промени в централната и периферна нервна система. Въпреки, че главоболието е най-честия симптом, мигрената представлява констелация от много симптоми от различни части на нервната система. Симптомите на мигрената са много вариабилни и са представени като широк спектър от клинични прояви, както при различните пациенти, така и при един и същ пациент при отделните пристъпи.

Sumatriptan е първият селективен 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторен агонист. През 1991 г. е разработена субкутанната форма, по-късно през 1993 г. и таблетната форма, а назалният спрей - през 1996 г. Sumatriptan съществува в повече от 15 страни и под формата на супозитории. Sumatriptan е най-продължително проучваното лекарство в историята на мигрената. От регистрацията му през 1991 г. Sumatriptan е бил използван при лечението на 200 милиона мигренозни пристъпа при почти 10 милиона пациенти до 1999г. (35).

Sumatriptan succinate е селективен 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторен агонист. Sumatriptan се свързва с висок афинитет към човешките 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>1B</sub> рецептори. Той показва лек афинитет към 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>1F</sub> рецепторите и не показва сигнификантен афинитет или фармакологична активност към 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, алфа1, алфа2, бета адренергичните, допамин<sub>1</sub> и допамин<sub>2</sub>, мускаринови и бензодиазепинови рецептори (34).

#### **Клинична ефикасност при подкожно приложение на Sumatriptan**

В две основни мултицентрови проучвания е определена дозата на Sumatriptan при подкожно приложение между 1 и 6 мг (23, 24). Ефикасността е дозозависима от 1 до 8 мг, като 6 и 8 мг

показват по-висока ефикасност, но дозата от 6 мг показва най-добър профил ефикасност/толерантност.

В основните проучвания ефикасността на първия час след приема на Sumatriptan (отговорът на главоболието или облекчаването на главоболието) е 70 %, а ефикасността след втория час е 81-82% (11, 23, 24). Свободния от болка отговор след 2 часа варира между 63 и 65 %, в сравнение с 11-19 % при плацебо групата ( $p < 0.05$ ). Странични ефекти се наблюдават при 53 % от пациентите с плацебо и 83 % при пациентите, получаващи Sumatriptan.

#### **Погкожно прилагане на Sumatriptan в клинични условия.**

Погкожното прилагане на Sumatriptan показва отличен фармакокинетичен профил, с време за достигане на максимална концентрация ( $T_{max}$ ) от 10 min и бионаличност 96 % (14). Той има много висока клинична ефективност, с отговор от 76 % два часа след прилагането му и бързо освобождаване от главоболие при 48 % от пациентите до 60 мин след третирането. Възобновяване на мигренозото главоболие след 24 ч се наблюдава при 34 до 38 % от пациентите (6, 11, 23, 24, 38).

Проучването на Sheftel и съвм. оценява при 100 пациента субкутанното прилагане на Sumatriptan (12). Ефективността е 84 % (дефинирана като намаление на тежестта на главоболието от силно или умерено към леко или липсващо). Средното време, необходимо за освобождаване от болка е 40 мин, въпреки че 9 % не отговарят на лечението. 81 % от пациентите оценяват Sumatriptan като по-добър или много по-добър от останалите медикаменти, използвани за лечение на главоболието при същите условия за прекратяване на мигренозната атака. От 100 пациенти 69 % оценяват лекарството като добро и отлично, а само 31 % като недобро и лошо.

### Подкожно прилагане на Sumatriptan за лечение на мигрена при събуждане.

Анализът на контролираните проучвания за подкожното прилагане на Sumatriptan показва, че 44- 48 % от всички лекувани мигренни атаки започват между 4 и 9 ч (15, 40). За определяне повлияването от Sumatriptan на сутрешните пристъпи от мигрена са проведени две идентични мултицентрови, рандомизирани, двойно слепи клинични проучвания при пациенти с поне един сутрешен мигренен пристъп в последните три месеца (3). Пациентите без болка след приемането на Sumatriptan са 48-57 %, срещу 16-18 % в плацебо групата. Удовлетворението е по-голямо при пациентите със Sumatriptan (67-72%), в сравнение с плацебо (27-37%). Подобни резултати са получени от Bousser и съвм. в кръстосано проучване за ранна сутрешна мигрена (22).

Интересно е едно проучване, в което се изследва кога пациентите прилагат подкожно Sumatriptan след орална или назална форма (22). Пациентите, които се лекуват с таблетната форма, използват една инжекция на всеки три месеца, докато пациентите, които се лекуват с назален спрей, използват по две инжекции на всеки три месеца. Като цяло удовлетворението от използването на смесени форми е 92 %.

В заключение може да се каже, че субкутанната форма е ефикасен метод на лечение за пациенти със силно гадене или повръщане. Обаче тя предизвиква по-голям брой типични за триптаните странични ефекти, в сравнение с останалите форми, както и дискомфорт на мястото на убождането и има почти 3 пъти по-висока цена, в сравнение с таблетните форми. Поради по-трудната употреба на тази форма авторът препоръчва да се прилага в следните клинични ситуации - при събуждане, съпроводено с повръщане или при пристъпи, при които

оралните форми на Sumatriptan не помагат.

### Таблетни Sumatriptan.

Основните проучвания показват, че минималната ефективна доза на Sumatriptan таблетки е 25 мг, а оптималната между 50 и 100 мг, като ефикасността при по-високите дози не се повишава, но се увеличават страничните реакции (18, 26). По-нови проучвания показват по-висока ефективност на таблетките 100 мг Sumatriptan, особено при вземането им в началото на пристъпа, когато болката е слаба (9, 36). Терапевтичната полза на Sumatriptan 50 мг 2 часа след приема му е средно 33 % (10). Първите проучвания показват статистически значим ефект на Sumatriptan 50 мг в сравнение с плацебото, когато е взет рано до 30 мин от началото на пристъпа (27).

В основните проучвания терапевтичната полза на втория час от приемането на таблетката 25 мг е от 19 до 26 %, на таблетката от 50 мг от 24 до 37 % и на таблетката от 100 мг от 31 до 40 %. На четвъртия час след приемането терапевтичната полза от таблетката 50 мг е от 30 до 53 %, а на таблетката от 100 мг - от 33 до 59 %. Честотата на повторна поява на мигренозните пристъпи е от 28 до 34 %, а при плацебо - от 35 до 48 %.

### Лечение на леката болка с таблетни Sumatriptan.

Анализите на протоколите от проучването Spectrum (при него пациентите приемат лекарство, както при силна и умерено силна болка, така и при слаба болка) показват, че ефикасността на всички дозировки Sumatriptan е значително по-висока при слаба болка в сравнение с приемането при силна и умерено силна болка (4, 41). Липсата на главоболие и свързаните с него симптоми 2 часа след приема се регистрират при 24 % от пациентите с плацебо и при 43 и 49 % от пациентите

след медикация със Sumatriptan 50 mg и 100 mg.

### Лечение на менструално свързаната мигрена.

Менструално свързаната мигрена (МСМ) се характеризира с пристъпи възникващи 2 дни преди и 3 дни след менструацията, но може да възникне и по друго време на цикъла. Менструалните пристъпи са предимно без аура. Две мулти-центрови, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания опитват да определят ефикасността на таблетната форма на Sumatriptan при прилагането му по време на лека болка на МСМ. Целта е липса на болка на втория час. Според анализите ( $n = 813$ ) sumatriptan 100 и 50 mg имат значителен по-добър ефект на 1 h (27 vs. 23 vs. 11%;  $p < 0.001$ ) и на 2 h (59 vs. 51 vs. 25%;  $p < 0.001$ ), когато се приемат при лека болка на МСМ. Страничните реакции се наблюдават в 6% за плацебо, 11% за sumatriptan 50 mg и 18% за sumatriptan 100 mg.

### Прилагане при деца.

Плацебо-контролирани проучвания оценяват sumatriptan (25-100 mg) при 701 деца на възраст между 12 и 17 години (5, 13, 19, 21, 25, 30, 41). Тези проучвания не търсят ефикасността на sumatriptan на втория час спрямо плацебо. Ефикасността на sumatriptan при деца е сравнима с тази при възрастните. Обаче честотата на плацебо реакциите е много по-голяма в педиатричната популация. Липсата на статистическа значимост се дължи на високата честота на плацебо реакциите. Отворени проучвания, обаче показват по-голямо предпочитание на адолесцентните пациенти към терапията със sumatriptan, в сравнение с обичайната терапия.

### Назален спрей Sumatriptan NS.

Sumatriptan NS се абсорбира по-бързо от

таблетната форма, в резултат на което се достига по-висока плазмена концентрация, около 40 мин. след приложението му. При оралната форма на Sumatriptan постепенно се достига до по-висока плазмена концентрация, но Sumatriptan NS е с почти постоянна концентрация до 120 мин. Подкожната форма на Sumatriptan действа по-бързо от NS (2).

Две независими, двойно слепи, рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания оценяват сигурността, поносимостта и фармакокинетиката на Sumatriptan NS, след приложението на три повишаващи се дози. В първото проучване 20 рандомизирани, здрави жени получават единична доза Sumatriptan NS от 5, 10, 20 mg или плацебо, като повишаването на дозата става плавно и от 5 mg не се преминава направо на 20 mg. Във второто проучване, 12 здрави мъже и жени рандомизирано получават 20 mg Sumatriptan NS или плацебо интраназално три пъти дневно за четири дни. Множеството дози Sumatriptan NS са добре поносими, без значителни странични ефекти. Всички пациенти съобщават за леко до умерено, свързано с лекарството нарушение на вкуса. Обонянето не се променя (33). Sumatriptan NS е добре поносим (2). Най-често докладваният страничен ефект е нарушението на вкуса. Другите странични ефекти са като тези на останалите триптани.

Sumatriptan NS осигурява по-бърз ефект, в сравнение с таблетната форма, при сходен отговор на главоболието на 2 ч. 20 mg спрей водят до значителна разлика в отговора на главоболието в сравнение с плацебо 15 мин. след приложението в три от пет плацебо контролирани опита (1, 31, 37). Резултатите от 5 проучвания с 20 mg интраназална доза показват, че 64% от пациентите със Sumatriptan NS получават облекчение на главоболието, в

сравнение с 25 % с плацебо. 42 % от пациентите лекувани със Sumatriptan NS на втория час определят болковия си статус като добър, при 12 % с плацебо. Прилагането на Sumatriptan NS в дози от 10 и 20 mg показва, че те са ефективни и добре поносими при лечението на острия мигренен пристъп. Няма клинично значими разлики в прекратяването на главоболието и страничните реакции при различните групи пациенти. Приблизително при 2/3 от пациентите лекувани със Sumatriptan NS 20 mg и 1/3 от пациентите с плацебо съобщават за спиране на главоболието 2 ч след приема (42).

#### **Клинична прилагане на Sumatriptan NS при деца и възрастни.**

Няколко проучвания оценяват ефикасността на Sumatriptan NS при лечението на мигрената при деца погроставащи. Добре контролирани, single-attack, multiple-attack, дългосрочни проучвания показват, че тази форма е ефективна и добре поносима при лечението на острата мигрена при деца и погроставащи (16, 32). С изключение на лошия вкус, профилът за толерантност към Sumatriptan NS е сходен с този на плацебо при млади пациенти [55]. Sumatriptan NS е одобрен за употреба при погроставащи в Европа.

#### **Влияние на Sumatriptan NS върху качеството на живота**

Употребата на Sumatriptan NS 20 mg за лечението на мигрената по време на 12-седмичния период може да бъде свързан със значително подобрение на качеството на живот на пациентите (8). В края на лечението 60 % от пациентите предпочитат Sumatriptan NS, в сравнение с тяхното обичайно лечение (8). Облекчение на главоболието 2 часа след приемането на медикамента по време на проучването се

регистрира при 66 % от пациентите лекувани със Sumatriptan NS 20 mg, а 46 % показват липса на главоболие.

#### **Sumatriptan супозитории.**

В дозозависими, рандомизирани, мултинационални, мултицентрови, двойно слепи, плацебо-контролирани, паралелни проучвания са изследвани 431 пациенти с мигрена, лекувани със Sumatriptan супозитории 6, 12,5, 25, 50, 100 mg или плацебо. Пациентите са лекувани в клиника с единична доза Sumatriptan супозитория. Всички дозировки на Sumatriptan супозитории, с изключение на тази от 6 mg са били значително по-добри от плацебо ( $p < 0.004$ ) и имат сходна честота в облекчението на главоболието 2 часа след прилагането им. Най-висок отговор се получава при пациентите от групата с 25 mg (72%), сравнена с плацебо (37%) ( $p < 0.001$ ). Ректалния Sumatriptan е по-добър от плацебо след 30 мин (17) и 60 мин (7, 20) и терапевтичната полза е 31%, а при някои проучвания дори и 43 % (7).

#### **Нови форми на таблетите Sumatriptan.**

Новата форма на Sumatriptan представлява бързо освобождаващи се таблетки (FDT/RRT). Тя осигурява бърза гизинтеграция и дисперсия в стомаха, като лактозния екципиент е заместен от калциев фосфат и натриев бикарбонат. В резултат на това, докато старите таблетки се разтварят в стомаха за 15 мин, при Sumatriptan FDT/RRT това става за по-малко от 2 мин със значително намаление на  $T_{max}$ . С 100 % от Sumatriptan FDT/RRT се разтваря за 2 мин и само 20 % от конвенционалната форма. Фармакокинетичните резултати показват биоеквивалентност на новата форма, сравнима с конвенционалните таблетки във всички параметри, на AUC е по-висока за таблетите с бързо освобождаване.

Проспективно двойно-сляпо, контролирано проучване оценява ефикасността на Sumatriptan RRT срещу плацебо при лечението на мигрената, когато болката е слаба. Целта е липса на болка на втория час от приемането. Пациентите са инструктирани да приемат дозата, когато болката все още е слаба в началото на пристъпа. Статистически действието на дозировката-освобождаването от болката при 100 мг започва на 30 мин, при 50 мг на 45 мин, а на плацебо- на 2 час. На втория час след приемането, свободни от болка са 51 % от пациентите приемащи 50 мг и 66 % от пациентите приемащи 100 мг. За RRT от 100 мг се наблюдава много голяма терапевтична полза- 54 (39).

#### **Сигурност и поносимост.**

Поносимостта се определя от страничните реакции, които не са клинично значими, като замаяност или сънливост. Сигурността се определя от значими странични ефекти като миокарден инфаркт, инсулт, хепатотоксичност.

Триптаните са медикаменти, които са добре поносими и по-малко от половината пациенти съобщават за странични реакции, които са леки и преходни. Повечето триптани леко повишават риска от странични реакции във високи дози (43).

Рискът за коронарна вазоконстрикция при триптаните е много нисък, но все пак го има (43). Продължителната употреба на триптани повече от 10 години показва, че риска е минимален и се свързва с 5-HT<sub>1B</sub> рецепторите, медиращи по-малко от 25 % от вазоконстрикцията на коронарните артерии (17, 29). Вазоселективната активност на триптаните се дължи на по-високата плътност на 5-HT<sub>1B</sub> рецепторите в менингеалните артерии в сравнение с коронарните (29, 43). Всички триптани са сравнително сигурни при отсъствието съдови заболявания, неконтролируема хипертония и

наличието на сърдечни рискови фактори. Най-важните странични ефекти при инжекционната форма са чувство на тежест и стягане и леки локални реакции на мястото на инжекцията. При Sumatriptan 100 мг усещанията за болка и тежест се появяват в 8 % от пациентите, а стягането в гърдите в 2 %. За интраназалната форма най-чести са лошият вкус и дискомфорта в гърлото.

Интерес представлява и информацията за сигурността на Sumatriptan по време бременност. Тя е получена от проучвания при животни, предклинични лекарствени опити, постмаркетингово наблюдение, проспективни регистри на бременни, национални регистри на ражданията и тератогенни регистри. Информацията от тези източници е достатъчна да се изключи значително повишаване на уврежданията на плода при случайна употреба на Sumatriptan. Обаче настоящите данни не са достатъчни за изключването на леко увеличаване на риска от вродени дефекти. Затова евентуалното изписване на Sumatriptan при бременни трябва да се прави много предпазливо (28).

В заключение, настоящият опит показва, че най-чести странични ефекти дава подкожната форма на Sumatriptan. Обаче, когато пациентът е подготвен за тях и знае какво да очаква, те стават не чак толкова страшни. Когато пациентите са с дозозависими странични реакции, се препоръчва вместо автоматичният инжектор от 6мг, ръчно с помощта на спринцовка и игла да си инжектират 4 мг от флакончето Sumatriptan. Също така, дозата от 25 мг не е особено полезна при пациенти над 12 години. Препоръчва се започването на лечението с 50 или 100 мг таблетки. Пациентите, при които ранното действие е от значение се започва със 100 мг Sumatriptan RRT.



**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р П. Колев, г.м.

Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум"  
ул. Любен Русев № 1, София 1113

**Address for correspondence:**

Assoc. prof. Pencho Kolev, MD, PhD

Department Neurophysiology

University Hospital of Neurology "S. Naum"

1, Ljuben Roussev Str, IV kilometer

1113 Sofia, Bulgaria

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Ashford, E., Salonen, R., Saiers, J., Woessner, M. Consistency of response to sumatriptan nasal spray across patient subgroups and migraine types. *Cephalalgia*, 1998, 18(5), 273-277.
2. Bateman, D.N. Sumatriptan. *Lancet*, 1993, 341, 221-224.
3. Bousser, M.G., D'Allens, H., Richard, A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. Early-Morning Migraine Sumatriptan Study Group. *J. Intern. Med.*, 1993, 234(2), 211-216.
4. Cady, R.K., Lipton, R.B., Hall, C., Stewart, W. F., O'Quinn, S., Gutterman, D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache*, 2002, 40(10), 792-797.
5. Cady, R.K., Sheftell, F., Lipton, R.B. et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials. *Clin. Ther.*, 2000, 22(9), 1035-1048.
6. Cady, R.K., Wendt, J.K., Kirchner, J.R. et al. Treatment of acute migraine with subcutaneous sumatriptan. *JAMA*, 1991, 265, 2831-2835.
7. Carpay, H., Cruccu, G., Boswell, D., Kinrade, F., Jones, M. Efficacy of a new formulation of sumatriptan tablets when administered early in a migraine attack. Meeting platform presentation, Monte Carlo, Monaco, October 2003. *Head. Care Practic. Clin.*, 2003.
8. Carpay, J.A., Linssen, W.H., Koehler, P.J., Arends, L.R., Tiedink, H.G. Efficacy of sumatriptan nasal spray in recurrent migrainous headache: an open prospective study. *Headache*, 2003, 43(4), 395-399.
9. Cottrell, C.K., Gibson, J.G., Waller, S.W., Holroyd, K.A., O'Donnel, E. The timing of triptan use and its effect on migraine-related disability. *Cephalalgia*, 2001, 21, 339-340.
10. Cutler, N., Mushet, G.R., Davis, R., Clements, Ms., Witcher, L. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine: evaluation of three dose strengths. *Neurology*, 1995, 45 (Suppl.7), 5-9.
11. Dahlf, C.G.H. Characteristics of different routes of administration. In: *The Triptans: Novel Drugs For Migraine*. Humphrey, P., Ferrari, M., Olesen, J. (Eds). Oxford University Press, NY, USA, 2001, 80-90.
12. Dahlof, C., Putnam, G., Mansbach, H. et al. Sumatriptan tablets are effective for migraine attacks with onset at anytime. *Cephalalgia*, 2000, 20, 253.
13. Elser, J.M. Sumatriptan in the treatment of pediatric migraine. *Clin. Res.*, 1993, 41, 729.
14. Fowler, P.A., Lacey, L.F., Thomas, M. et al. The clinical pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of sumatriptan. *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 291-294.
15. Fox, A.W., Davis, R.L. Migraine chronobiology. *Headache*, 1998, 38(6), 436-441.
16. Geraud, G., Valette, C. Sumatriptan nasal spray 20 mg: efficacy, tolerance and quality of life in migraine patients. *Rev. Neurol.*, 2001, 156(6-7), 646-653.
17. Gxbel, H. A placebo-controlled, dose-defining study of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine. *Front Headache Res.*, 1997, 6, 203-206.
18. Halpern, M.T., Lipton, R.B., Cady, R.K., Kwong, W.J., Marlo, K.O., Batenhorst, A.S. Costs and outcomes of early versus delayed migraine treatment with sumatriptan. *Headache*, 1998, 42(10), 984-999.
19. Hamalainen, M.L., Hoppu, K., Santavuori, P. Sumatriptan for migraine attacks in children: a randomized placebo-controlled study. Do children with migraine respond to oral sumatriptan differently from adults? *Neurology*, 1997, 48(4), 1100-1103.
20. Henriksson, A. Safety and efficacy of sumatriptan suppositories in the acute treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*, 1995, 15(Suppl. 14), 235.
21. Hoerlein, M., McMonigle, G., Franz, D.N. Sumatriptan therapy of pediatric migraines. *Ann. Neurol.*, 1994, 36, 582.



22. Kaniecki, R.G. Mixing sumatripta prospective study of stratified care using multiple formulations. *Headache*, 2001, 41 (9), 862-866.
23. Mathew, N.T., Dexter, J., Couch, J. et al. Dose ranging efficacy and safety of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of migraine. US Sumatriptan Research Group. *Arch. Neurol.*, 1992, 49(12), 1271-1276.
24. Mushet, G.R., Cady, R.K., Baker, C.C., Clements, B., Gutterman, D.L., Davis, R. Efficacy and tolerability of subcutaneous sumatriptan administered using the IMITREX STATdose System. *Clin. Ther.*, 1996 18(4), 687-699.
25. Nett, R., Landy, S., Shackelford, S., Richardson, M.S., Ames, M., Lener, M. Pain-free efficacy after treatment with sumatriptan in the mild pain phase of menstrually associated migraine. *Obstet. Gynecol.*, 2003, 102(4), 835-842.
26. Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group. Sumatriptan - an oral dose-defining study. *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 300-305.
27. Pfaffenrath, V., Cunin, G., Sjonell, G., Prendergast, S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache*, 1998, 38(3), 184-190.
28. Ramadan, N.M. Acute treatment of migraine: future developments. *Curr. Med. Res. Op.*, 2001, 17, S81-S86.
29. Ramadan, N.M. Acute treatment of migraine: Some blind alleys. *Curr. Med. Res. Op.*, 2001, 17, S71-S80.
30. Ryan, R., Elkind, A., Baker, C.C., Mullican, W., DeBussey, S., Asgharnejad, M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine. Results of two clinical studies. *Neurology*, 1997, 49(5), 1225-1230.
31. Ryan, R., Elkind, A., Baker, C.C., Mullican, W., DeBussey, S., Asgharnejad, M. Sumatriptan nasal spray for the acute treatment of migraine: results of two clinical studies. *Neurology*, 1997, 49, 1225-1230.
32. Rothner, A.D., Winner, P., Nett, R. et al. One-year tolerability and efficacy of sumatriptan nasal spray in adolescents with migraine: results of a multicenter, open-label study. *Clin. Ther.*, 2000, 22(12), 1533-1546.
33. Salonen, R., Ashford, E., Dahlof, C. Intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. International Intranasal Sumatriptan Study Group. *J. Neurol.*, 1994, 241.
34. Sheftell, F. D., Bigal, M. E., Tepper, S. J., Rapoport, A. M. Sumatriptan: a decade of use and experience in the treatment of migraine. *Expert Rev. Neurotherapeutics*, 2004, 4 (2), 199-209-102
35. Tepper S.J., Rapoport, A.M. The triptans: a summary. *CNS Drugs*, 1999, 12, 403-417.
36. Tfelt-Hansen, P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia*, 1998, 18, 532-538.
37. The Finnish Sumatriptan Group. A placebo-controlled study of intranasal sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 332-338.
38. Visser, W.H., Ferrari, M.D., Bayliss, E.M., Ludlow, S., Pilgrim, A.J. Treatment of migraine attacks with sc. sumatriptan: first placebo-controlled study. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *Cephalalgia*, 1992, 12(5), 308-313.
39. Welch, K.M., Saiers, J., Salonen, R. Triptans and coronary spasm. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, 68, 337-338.
40. Winner, P., Adelman, J., Aurora, S. et al. Pain-free results of sumatriptan 6 mg sc. in the treatment of morning migraine. Results of two prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Headache*, 2003, 43, 234.
41. Winner, P., Mannix, L.K., Putnam, D.G. et al. Pain-free results with sumatriptan taken at the first sign of migraine pain: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Mayo Clin. Proc.*, 2003, 78(10), 1214-1222.
42. Winner, P., Rothner, A.D., Saper, J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics*, 2000, 106(5), 989-997.
43. Yu, D.K.. The contributions of p-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. *J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 39, 1203-1211.

## НЕВРОХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНАТА БОЛКА

### РЕЗЮМЕ

#### НЕВРОХИРУРГИЧНИ ТЕХНИКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНАТА БОЛКА

М. Маринов, Хр. Рангелов, Хр. Христов,  
В. Бусарски, К. Романски

*Клиника по неврохирургия, УБ "Св. Ив. Рилски",  
Медицински Университет - София*

Въведени преди повече от век, хирургическите интервенции са важна съставна част от съвременния мултидисциплинарен лечебен подход при болковите синдроми, но намирането на рационални и ефикасни методи остава едно от най-големите предизвикателства пред съвременната функционална неврохирургия.

В изложението се прави кратък обзор на класификацията и съвременните схващания за патогенезата на полиморфните бенигни и канцерогенни болкови синдроми. Авторите се спират на по-важните съвременни приложения на основните неврохирургични техники при персистиращата болка - невромодулиращи и невроаблативни, както и на ефикасността и усложненията им.

Въз основа на анализ на дългогодишния опит на Клиниката по неврохирургия при МУ - София с лечението на над 400 пациенти с болкови синдроми се излагат данни за ефикасността, резултатите и възможните усложнения, акцентирайки върху лечението на тригеминалната невралгия. Поднася се и информация относно съвременното технологично оборудване на клиниката и перспективите за въвеждане на модерни техники за повлияване на болката.

**Ключови думи:** хронична болка, тригеминална невралгия, функционална неврохирургия, невромодуляция, невродеструкция.

*\* - части от настоящата публикация са изнесени от първия автор (М.М.) под формата на лекция: "Неврохирургични аспекти в лечението на болковите синдроми" на Националната хирургическа конференция с международно участие, Международен дом на учените "Ф.Ж. Кюри" - Варна, 30 септември - 3 октомври 2004г.*

### SUMMARY

#### NEUROSURGICAL TECHNIQUES FOR TREATMENT OF CHRONIC PAIN

M. Marinov, Chr. Ranquelov, Chr. Christov,  
V. Bussarsky, K. Romansky

*Department of Neurosurgery, University  
Hospital "Sv. Iv. Rilsky", Medical University - Sofia*

Neurosurgical techniques constitute an integral part of the multidisciplinary treatment approach in pain syndromes. Although they have been introduced more than a century ago contemporary functional neurosurgery still faces considerable difficulties to define the most appropriate and efficient treatment options.

The authors present a concise review of modern classification schemes and pathogenesis of variable persistent pain syndromes, focusing on the application of modern neuro-modulating and neuro-ablative procedures.

Based on the analysis of the considerable experience of our clinic, comprising more than 400 patients with various pain syndromes, operated on over the last 25 years, the authors present the results and complications, emphasizing on the surgical treatment of patients with trigeminal neuralgia. We also provide information regarding the modern technological equipment, available in our operating theatre.

**Key words:** chronic pain, trigeminal neuralgia, functional neurosurgery, neuro-modulation, neuro-ablation.

*"Ако се налага, всяка болка може да се облекчи чрез прерязване на съответното нервно коренче или нервен сноп на подходящото място и по подходящото време..."*

*W. Penfield, като млад неврохирург в началото на миналия век*

И в днешни дни горното твърдение на W. Penfield<sup>2</sup> звучи твърде оптимистично. Въпреки значителният прогрес в разкриването на молекулярните и клетъчни механизми на болката, разработването на адекватни хирургически техники остава сложен и недостатъчно решен проблем. Хроничната болка е инвалидизиращо състояние, засягащо милиони хора по света (15-30% от общата популация) и имащо значими здравни и социално-икономически измерения. Нарастват нуждите както от ефикасно лечение на т.н. бенигна болка, така и от подобряване на качеството на живот в рамките на палиативните грижи при увеличаващия се брой болни с канцерогенна болка.

Историческото развитие на неврохирургичните процедури върви успоредно с еволюцията на познанията по невроанатомия, физиология и патология на полиморфните болкови синдроми<sup>3</sup>. Т.н. установяването на функционална зависимост между задното коренче и сетивността довежда до развитието на една от първите хирургически процедури за повлияване на болката - задната ризотомия. През 1912 г. E. Martin извършва първата спинална корготомия, базирайки се на клинично-патологичното наблюдение на W. Spiller за връзката между предния спиноталамичен път и чувствителността за болка и температура<sup>4</sup>. С развитието на стереотактичен инструментариум Spiegel и Wycis през 1947 г.<sup>5</sup> правят следващата крачка при лечение на болката - нанасянето на лезии в дълбоките мозъчни структури (стереотактични мезенцефало- и таламотомии). През 70-те години на миналия век се разработват интер-

венции върху специфични ядра и структури на гръбначния мозък, като dorsal root entry zone (DREZ) с цел лечение на т.н. геаферентационна болка<sup>6,7</sup>.

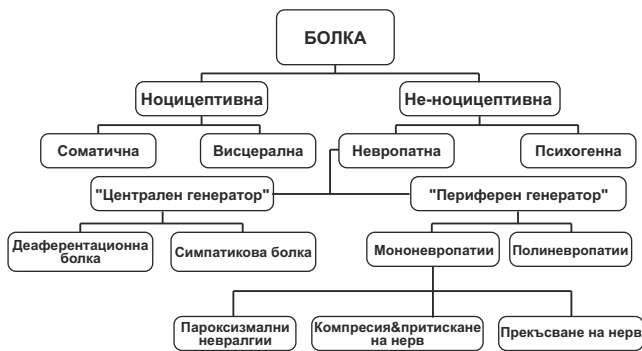
### 1. Класификация на болковите синдроми

Болката се дефинира от IASP (Международната асоциация за изследване на болката) като неприятно сетивно или емоционално усещане за потенциална или действителна тъканна увреда<sup>8</sup>. Ноцицептивните импулси (nociceptia означава усещане за увреда) се пренасят от периферните болкови рецептори до главния мозък по слабомиелинизирани A<sub>δ</sub>- и немиелинизирани C-аференти с ниска скорост на провеждане. Възходящите ноцицептивни пътища включват проекционни невронални струпвания в гръбначния мозък, мозъчния ствол, хипоталамуса, таламуса, периакведуктното сиво вещество и ретикуларната формация. Обработката на когнитивните и афективни аспекти на болката се предава от възходящи и низходящи връзки с лимбичната система, гиенцефалона и неокортекса.

Според времевите аспекти болката се подразделя на остра и хронична, а според етиологията си - на малигна (канцерогенна) и бенигна. Характера на болката може да се конкретизира и според областта на тялото, която е засегната, както и според неврофизиологичните си механизми. От хирургична гледна, последната класификация има подчертано практическа стойност<sup>9</sup>.

Най-общо хроничната болка се подразделя на ноцицептивна и не-ноцицептивна (невропатна). Ноцицептивната болка предполага соматична или висцерална тъканна увреда, докато невропатната се предизвиква от директна неврална увреда. Ноцицептивната соматична болка (кожа, мускули, съединителна тъкан) е добре локализирана, остра, пулсираща, докато висцерал-

## Класификация на болковите синдроми



ната болка е постоянна, по-дифузна, но може да има и специфично разпространение, а при засягане на кух орган може да добие и спастичен характер. Ноцицептивната болка обикновено се повлиява добре от лечение на отключващата увреда и от аналгетици, по-специално опиоиди.

Невропатната болка е твърде разнообразна - пареща, стрелкаща или под формата на пароксизмални дизестезии, спонтанни или провокирани от движения. Неврологичното изследване може да установи алодиния, хип- или хипералгезия, хип- или хиперестезия, хиперпатия, отпадна моторна симптоматика, вазомоторни и трофични промени. Невропатната болка е често резистентна на традиционните аналгетици и се влияе по-добре от антиконвулсанти и антидепресанти.

Възникването на невропатната болка е комплексен феномен, включващ процес на периферно и централно генериране с последващо засилено предаване на ноцицептивни стимули към главния мозък и загуба на различаването на вредни от безвредни стимули (алодиния)<sup>10</sup>. Частичното или пълно увреждане на периферните болкови аференти (деаферентация) променя реактивността на централните болкови неврони ("централна свръхчувствителност"), така че и безвредни стимули могат да отключат болката. Конкретни примери за такива деаферентационни синдроми са цен-

тралната болка (таламична, постинсултна, при мултиплена склероза, паркинсонизъм и сирингомиелия), болката след травматична плексусна авулзия и друга гръбначномозъчна травма, постхерпетичната невралгия и фантомната (ампутиционна) болка.

Ключовите неврални структури, ангажирани в генерирането на хроничната невропатна болка (периферни ноцицептори, горзални рога, таламус и мозъчна кора) са и оптимални цели за лечебна намеса. Системното въвеждане на медикаменти блокира някои невротрансмитери и пептиди в аферентите и задните рога, докато хирургическите процедури позволяват по-целенасочени процедури, като директно интратекално въвеждане на медикаменти, стимулация (невро-модулация) или деструкция (невро-аблация) на отделни части от централната нервна система.

### 2. Принципи на поведение, индикации и видове неврохирургични процедури при хроничните болкови синдроми

Лечението на болката е мултидисциплинарен проблем. То е предимно не-оперативно и евентуална неврохирургична намеса следва да се обсъжда едва при изчерпване или липса на ефект от консервативните мероприятия<sup>1</sup>. Към хирургическо лечение се пристъпва при липса на психологически противопоказания (наркотична зависимост, депресия, физическа и/или психическа регресия на пациентите). На Табл.1 са изнесени основните видове хирургични процедури за лечение на хроничната болка:

Таблица 1. Видове интервенции при хронични болкови синдроми

- Стереотактични и открити
- Деструктивни и стимулиращи
- Имплантации на системи за стимулация или фармакоинфузия
- Според мястото на хирургично въздействие:

*Периферни:* невротомия, ризотомия, транскутан-на електростимулация, ганглионектомия

*Гръбначен мозък:* хордотомия, срединна миелото-мия, спинална стимулация, ликворна апликация на морфин, DREZ-томия

*Главен мозък:* мезенцефалотомия, мозъчна стимулация, хипофизектомия, интравентрикулен морфин

При избора на вида на хирургическа процедура се спазва принципа първо да се използват негеструктивни (невромодулиращи) методи, като напр. имплантация на системи за електро-стимулация или ликворна инфузия на опиоиди. По правило невроаблативните (геструктивните) интервенции се прилагат след неуспех на горните, като най-подходящи са случаите, където се цели повлияване на болката за ограничен период

от време. Подразбират се пациенти с канцерогенна болка с очаквания за преживяемост от няколко месеца до 2 години. Изключение от горното правило са някои случаи с бенигна болка, като напр. тригеминална невралгия или травмена коренчева авулзия, където приложението на перкутанните геструктивни техники е добре аргументирано.

При канцерогенен тип болка консервативното лечение с опиати може да е свързано с редица странични ефекти и ограничения, поради което при липса на противопоказания (очаквания за кратка продължителност на живота от няколко седмици, нелечима коагулопатия, сепсис, нестабилен сърдечносъдов статус) се препоръчват следните процедури<sup>11</sup> (Таблица 2):

Таблица 2.

Поведение при канцерогенна (ракова) болка

Очаквана продължителност на живота	Неврохирургична процедура
1 - 2 месеца	Ликворна инфузия на опиоиди, перкутанна невролиза
2 - 5 месеца	Инфузия на морфин, перкутанни процедури, при неуспех - хордотомия или друга геструктивна процедура
>5 месеца	Аблативни процедури както по-горе, мозъчна стимулация, ликворна инфузия на морфин

### 3. Интратекални методи при лечение на хроничната болка

Спиналната апликация на опиати за селективна блокада на болката се прилага от около 25 години<sup>12</sup> при канцерогенни болкови синдроми. Основното предимство на ликворното приложение е постигане на контрол върху болката с минимални дози на опиата, т.е. при снижени възможности за странични ефекти и привикване. Ефектът с мини-дози интратекален морфин, еквивалентен на много по-високи дози при парентерално приложение се дължи на обилното наличие в нервната система на опиоидните

рецептори, ангажирани с ноцицепция и болкови усещания. Механизмът на действие е чрез инхибиране на отделянето на субстанция Р и други невротрансмитери от пресинаптичните опиоидни рецептори, както и чрез блокиране на постсинаптичните рецептори със снижаване на активността на определени неврони в задните рога и спиноталамичния път. При това не се засяга провеждането по сетивните, двигателните и вегетативните нерви, така че кръвното налягане, моторната функция и неноцицептивният сетивен усет остават интактни.

За определяне ефикасността на евентуална



интратекална терапия се извършват тест-апликации и при положителен отговор (50% намаление на изходната степен на болката без поява на непоносими странични ефекти) се пристъпва към постоянно лечение. На разположение на хирурга са различни системи за продължителна интратекална инфузия - временни интраспинални катетри, трайни тунелизирани катетри, такива с имплантирани резервоари за мануално напомпване, поставени в предната коремна стена системи с помпи за постоянна инфузия и такива с програмируеми помпени механизми и антибактериални филтри (Medtronic Inc).

Освен традиционно използваният морфин, за целта се прилагат и други опиати като например Fentanyl, Sufentanyl, Meperidine, Tramal и пр., както и комбинации от опиати и други агенти, като  $\alpha$ -2 адренергичния агонист clonidine, baclofen и локални анестетици (bupivacain). Средната дневна доза на всеки отделен вид опият се преизчислява спрямо еквивалентната доза морфин (30 мг орално и 10 мг парентерално). Оттук, епидуралната доза е 1/10 от i.v. доза, а интратекалната доза е 1/10 от епидуралната. Т.е., ако пациентът има нужда от 300 мг орален морфин дневно, същият ефект ще имат 100 мг i.v., 10 мг епидурално и само 1 мг интратекално на ден<sup>13</sup>.

Интравентрикулно аплициране на медикамента се прилага при пациенти с дифузна болка и при карциномна локализация в областта на главата и шията. Най-често интравентрикулния катетър се въвежда през прекоронарно фрезово трепанационно отвориствие във страничния или трети вентрикул, като се свързва с подкожен Оттауа резервоар или програмируем помпен механизъм. Техниката позволява ефикасно повлияване на болката при продължителност на лечението десетки месеци.

#### 4. Гръбначномозъчна и дълбока мозъчна стимулация

Гръбначномозъчната стимулация е една от най-честите хирургически процедури за лечение на болката в САЩ. За обяснение на ефекта на спиналната стимулация се използва теорията на Melzack и Wall, 1965<sup>14</sup> за съществуването на механизъм на т.н. "контрол на входа" в централната нервна система, контролиращ обработката и предаването на сетивната информация, вкл. и на ноцицептивната болка. Импулсното предаване по бавните ноцицептивни болкови аференти се подтиска от активността на по-голямокалибрените и с по-висока скорост на провеждане А- $\beta$  влакна. Електростимулирането на последните по хода на периферните нерви или в горзалните стълбци на гръбначния мозък (антигломно) е в състояние да блокира, т.е. да "затвори входа" за болковото провеждане на сегментно ниво в задния рог, където е първият синапс на болковите аференти.

Електростимулацията на задните стълбци на гръбначния мозък е ефикасна при тези пациенти, при които е възможно да се предизвикат стимулационни парестезии в болезнените зони. Методиката е показана при невропатни болкови синдроми, причинени от увреди на нервната система на или под нивото на гръбначния мозък (постхерпетична невралгия, исхемична или васкулопатна болка в долните крайници, травми на периферни нерви, постампутационни болки, каузалгия, радикулопатии и спинален арахноидит). Най-чести кандидати за спинална стимулация са болните с неуспешни оперативни намеци при лумбосакрални спондилодискогенни радикулити (т.н. failed back surgery syndrome или постламинектомия синдром).

Използват се един или два мултиконтактни електрода за моно-, би- или триполарна стимулация, чието имплантиране може да се



извърши по перкутанен или открит способ, епидурално, по средната линия, така че най-краниалният електрод да се разполага на 2-3 сегмента над нивото на болката. Електродите се свързват или с напълно имплантируем импулсен генератор или към радиочестотна система с имплантируем приемник и външно прикрепена антена, контролирани от външен пулс-генератор. След пробни стимулации и уточняване на параметрите на стимулация пациентът се обучава сам да контролира начина на използване в зависимост от потребностите. Процедурата е ефикасна при 40%-90% от случаите, като с времето е налице тенденция към снижаване на ефекта.

*Дълбоката мозъчна стимулация* е една от крайните процедури за третиране на хроничната болка. Въпреки че през последното десетилетие бива постепенно изместена от гръбначно-мозъчната и коровомозъчна стимулация, няма сигурни данни че тези алтернативни методики са по-ефективни. Чрез стереотактично имплантиране на стимулационни електроди в определени таламични ядра (VPL/VPM) или десценденлната ендорфинна пептидсоддържащата субстанция (PAG/PVG) се цели модулиране на асцендиращи и десцендиращи системи, ангажирани в генериране на болковите възприятия. Електродите са свързани подкожно с програмируем пулс-генератор, имплантиран в подкожен гъб с супраклавикуларно. Това позволява след обучение пациентът сам да определя скоростта, амплитудата и честотата на стимулационните импулси, за да постигне максимален комфорт. Методиката е сравнително скъпа и има ефект при 40%-60% от случаите с посхерпетични болки, фантомни болки, авулзии на брахиалния плексус и др. при съществуващ немалък процент на усложнения и смъртност, които не може да бъдат игнорирани.

## 5. Корготомия

Предностраничната корготомия е процедура, основаваща се на прекъсване на латералния спиноталамичен тракт в гръбначния мозък по открит или както напоследък - по перкутанен стереотактичен път и радиочестотна термокоагулация. След въвеждането на гръбначномозъчната стимулация корготомията се прилага по-рядко, но все още остава важна опция при лечението на упорита егностранна, многосегментна канцерогенна болка, неповлияваща се от опиати<sup>15</sup>. Откритата антеролатерална корготомия се извършва със специален скалпел след хемиламинектомиа на ниво Th<sub>2-4</sub>, докато перкутанната микроелектродна корготомия изисква латерална шийна пункция на C<sub>1-2</sub> ниво или преден достъп през C<sub>5-6</sub> или C<sub>6-7</sub> дискове. Постига се много добра контралатерална хемияналгезия на тялото с ниво 2-3 сегмента под нивото на лезията, като ефикасността достига до 85% при адекватно подбрани пациенти.

Егностранната процедура е с нисък процент усложнения (около 5%), главно под формата на уринарна ретенция или хемипареза, докато при двустранните интервенции компликациите достигат 28%. Затова, при необходимост от двустранна корготомия на първи етап се извършва шийна, а на втори - контралатерална висока торакална лезия.

## 6. DREZ (dorsal root entry zone) лезии

DREZ-томия на гръбначния мозък се счита за добра хирургическа опция при пациенти със сегментна невропатна болка вследствие авулзии на брахиалния плексус, гръбначномозъчни лезии, при деаферентация на конус медуларис и кауда еквина, травми на периферни нерви, ампутации и постхерпетична невралгия, при топографски ограничена карциномна болка (синдром на Pancoast), както и при болка, съчетана със спас-

тицитет. Операцията цели да разруши повърхностните слоеве на задния рог на гръбначния мозък, прекъсвайки по този начин болковите аференти. Затова тя може да се разглежда като аблативен еквивалент на гръбначномозъчната стимулация. Успехът на интервенцията зависи основно от възможността да се подбере точното ниво за нанасяне на лезията. Нанасянето на лезиите става с радиочестотна термокоагулация, лазер, инцизия или биполарна коагулация след откриването на съответните сегменти на гръбначния мозък посредством ламинектомия. При коренчева авулзия идентификацията на необходимия сегмент е лесна и DREZ-томията се извършва на 2 сегмента над и един сегмент под това ниво. Съобщава се за близо 90% ефективност при повлияване на сегментната болка.

### 7. Хирургическо лечение на есенциалната тригеминална невралгия

Тригеминалната невралгия (tic douloureux) е клиничен синдром, отличаващ се с различни по продължителност пристъпи от интензивни стрелкащи, пробождащи или парещи болки по хода на един или няколко клона на троичния нерв, най-често 2-ри и 3-ти. Засяга по-често женския пол и възрастта над 50 год. Това е най-често срещаната лицева болка у хората (около 4 случая/100 000/год.). Провокира се от студ, гъвкане и нормални ежедневни активности като миене на зъби, бръснене или миене на лицето. Освен с характерните болкови пароксизми и периоди на спонтанна ремисия, състоянието се характеризира с липса на отпадна неврологична симптоматика.

Лицева болка с друга характеристика, напр. постоянната и съпроводена със сетивен или друг неврологичен дефицит се приема за атипична невралгия. Тези случаи налагат

насочени образни изследвания (КТ, ЯМР) за изключване на органична субтенториална лезия.

В етиопатогенетичен план се предполага демиелинизация на аксоните във входната зона на коренчето на нерва в rons, причинена в 70-90% от артериална бримка или венозен съд. В 5% от случаите образното изследване установява съдова аномалия или тумор в понтоцеребеларния ъгъл. В 2% причиняващ фактор са плаки на демиелинизация при множествена склероза.

Медикаментозното лечение [Carbamazepin (Tegretol), Phenytoin, Baclofen, а напоследък и Gabapentin] се прилага като първа възможност. Когато невралгичната болка е рефрактерна на максимални дози медикаменти, когато се повлиява недостатъчно или при странични, най-вече токсични ефекти от лекарството, в съображение влизат хирургически методи на лечение.

Понастоящем при тригеминална невралгия се използват два основни типа неврохирургични процедури - **перкутанни** и **открити**. От перкутанните техники с доказана ефективност са глицероловата тригеминална ризолиза и радиочестотната термокоагулация на тригеминалния ганглий. От откритите процедури се прилагат микроваскуларната декомпресия на входната зона на тригеминалния нерв или частичната сензорна ризотомия.

При перкутанните техники под рентгеноскопичен контрол по посока на foramen ovale се въвежда игла, чийто връх достига ganglion Gasseri и тригеминалната цистерна. При *глицероловата* ризолиза<sup>16</sup> през иглата се аплицират 0,3-0,4 ml глицерол за предизвикване на деструкция на болковите влакна в преганглионерните тригеминални коренчета. Повлияват се до 90% от случаите; при над 70% ефектът трае поне 3 години преди болката да рецидивира, а при 60% - поне 10 години. Деинерваци-

онните усложненията са леки (до 3% дизестезии), а болезнена анестезия се наблюдава изключително рядко. Процедурата се понася леко, при рецидив тя може да се приложи повторно и повече пъти, но с по-висок процент сетивни нарушения. При *радиочестотната термокоагулация*<sup>17</sup> през иглата се въвежда електрод с флексибелен връх, позволяващ селективното му разполагане в засегнатото коренче. След тест-стимулации за предизвикване на парестезии във въпросния клон се пристъпва към термокоагулация за 1-2 минути. Известно е, че провеждането на акционните потенциали по болковите A<sub>δ</sub> и C-влакна се блокира при по-ниски температури отколкото тези за големите A<sub>α</sub> и A<sub>β</sub>-влакна, провеждащи тактилния усет. Болката се повлиява в до 99% от случаите, като за период от 10-15 години се наблюдават рецидиви при 20%. Макар и по-ефективна, термокоагулацията е по-деструктивна процедура от глицероловата ризолиза. Най-неприятният страничен ефект при нея са нарушенията в лицевата чувствителност (в 90%), по-рядко корнеална анестезия и *anaesthesia dolorosa*.

Концепцията за т.н. съдовонервен конфликт в парапонтинната област приема като причина за тригеминалната невралгия компресия на входната коренчева зона на тригеминалуса от аберамна елонгирана артериална бримка и по-рядко от венозни съдове и неоплазми. На тази основа P. Jannetta<sup>18</sup> въвежда през 60-те години на миналия век открита операция (*микровакуларна декомпресия*). След малка ретромастоидна трепанация и експлорация на понтоцеребеларната цистерна с микроневрохирургична техника се дисецира и мобилизира от тригеминалното коренче патологичната съдова бримка, като между последната и входната зона на нерва се интерпонира парченце мускул, хемостатична гъбка или специален синтетичен материал.

Интервенцията води до отличен резултат в над 85%, ефектът се отчита като добър при 5-12%. Предимства на микровакуларната декомпресия са основаването ѝ на въздействие върху етиологията на болката със съхраняване, а не деструкция на троичния нерв, дълготрайната ѝ ефективност и редките усложнения (2-3%). При все това тя носи рисковете на откритата хирургическа намеса. Когато неврохирургът не установява интраоперативно значима съдова компресия може да се направи *частична ретрогасерова ризотомия* (прерязване на основният сетивен клон на коренчето със запазване на двигателното му клонче).

Изборът на процедура се определя от възрастта и общосоматичното състояние, както и от предпочитанията на самия пациент след обсъждането на оперативните рискове при всяка отделна процедура. При по-млади и съхранени пациенти под 65 год. се препоръчва микровакуларна декомпресия, докато при по-възрастни и увредени болни се отдава предпочитание на перкутанните деструктивни техники.

#### **8. Опит на Неврохирургична клиника, УБ "Александровска", София**

В най-старата и водеща неврохирургична клиника в нашата страна съществуват традиции в лечението на хроничните болкови синдроми. До голяма степен опитът на клиниката е представителен изобщо за състоянието на функционалната неврохирургия в България. За периода 1979-2004 г. са извършени над 400 процедури при болкови синдроми, болшинството при тригеминална невралгия (247 случая с микровакуларна декомпресия, 16 случая - с открита парциална сензорна ризотомия и 89 случая с перкутанни ризолизи), DREZ-томии в 7 случая, кордотомии в 5 случая, морфинови апли-

кации - в 3 случая интравентрикулно, в 8 случая епидурално, през последните години - цингуло- и таламотомии, както и фасетни и интрадискални радиочестотни генервации<sup>19</sup>. От 2000 г. при микроваскуларна декомпресия на краниални ризопатии използваме ендоскопска асистенция и контрол.

Сравнителният анализ на следоперативния изход и усложнения при пациенти с тригеминална невралгия показва, че нашите резултати са подобни на изнесените в литературата. Така например, при открита операция ранният изход е отличен в 88,9% от оперираните, добър - в 6,7% и незадоволителен в 3,9%. Следоперативните усложнения при микроваскуларна декомпресия възлизат общо на 5,6% (най-често преходна ликворея и хипокализис). При катамнезното проследяване над 2 г. се установява, че отличният ефект персистира при 86,2%, добрият - в 7,7%, а при 6,1% е настъпил рецидив на невралгията.

Перкутанните техники са били свързани с подобна ефективност при по-леки компликации в 7,8% (корнеална хипестезия, асептичен менингит), но ефектът е бил по-краткотраен. Сензорната ризотомия води неизменно до различна степен преустановяване на болката, но при близо - от случаите са наблюдавани дисконекционни усложнения (анестезия голороза, пареза на гъркателния мускул и кератит).

Въз основа на дългогодишния ни опит с хирургическо лечение на тригеминалната невралгия може да се направят някои изводи. Отлични резултати следва да се очакват при установяване на несъмнена артериална компресия на тригеминалното коренче, докато при болни с предхождащи деструктивни процедури, с венозна компресия или липса на категоричен съдовонервен конфликт гелът на неблагоприятния изход и/или рецидивите е по-висок. Ранните рецидиви се дължат на про-

пусната патология или промени в изолиращия материал в областта на входната зона, а при реоперации по повод на късни рецидиви е намирана нова съдова компресия в по-малко от 1/2 от случаите. Перкутанната глицеролова ризолиза е с добър клиничен ефект и нисък процент усложнения, но е свързана с 2-3 пъти по-висок процент рецидиви от откритата микроваскуларна декомпресия.

Стремежът на клиниката през последните години е да се въвеждат модерни техники за хирургическо лечение на полиморфните болкови синдроми, като за целта извършихме високотехнологично оборудване със рамкова и безрамкова (невронавигационна) стереотактична апаратура, както и със съвременен 3-измерен флуороскопски анатомичен контрол и генератор с набор от електроди за прецизно нанасяне на радиочестотна термокоагулация. Обект на приложение на тези нови методи са дълбоки мозъчни структури при канцерогенна невропатна болка (стереотактично асистирана радиочестотна цингулотомия), както и при бенигни болкови синдроми (тригеминална невралгия) и спинална патология (за лумбална фасетна радиочестотна генервация при т.н. фасетен синдром, цервикобрахиалгии, интеркостална невралгия и др.).

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. Д-р М. Маринов, г.м.н.

Клиника по неврохирургия, УБ "Св. Ив. Рилски"

Бул. "Акад. Евст. Гешов" №15, 1612 София

E-mail: marinbmarinov@yahoo.com

**Address for correspondence:**

Assoc. prof. M. Marinov, MD, PhD

University Hospital "S. Iv. Rilski"

15, Akad. Ev. Geshov Blvd., 1612 Sofia

e-mail: marinbmarinov@yahoo.com

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Бусарски В, Стоянчев Н: Хирургично лечение на болката. В: Неврохирургия, (А. Къркеселян ред.), том V на поредицата Хирургия (Ст. Баев ред.), София, Знание ЕООД, 2000, стр. 287-293.
2. Penfield W, White JC, Sweet WH: Pain and the neurosurgeon. Springfield, IL, Charles C Thomas 1969.
3. Nashold BS, Nashold JRB: The DREZ operation. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL eds, The Practice of Neurosurgery, Vol. III, Baltimore, Williams&Wilkins, 1996. pp: 3129-3151.
4. Spiller WG, Martin E: The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral column of the spinal cord. JAMA 1912;58:1489-1490.
5. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ: Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science 1947;106:349-350.
6. Sindou M, Fischer G, Goutelle A, Mansuy L: La radicellotomie posterieure selective. Premiers resultants dans la chirurgie de la douleur. Neurochirurgie 1974;20:397-408.
7. Nashold BS jr, Urban B, Zorub DS: Phantom pain relief by focal destruction of the substantia gelatinosa of Rolando. Adv Pain Res Ther 1976;1:959-963.
8. Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>nd</sup> Edition, Seattle, WA, IASP Press, 1994.
9. Israel Z, Burchiel K: Classification of pain. In: Handbook of stereotactic and functional neurosurgery. Schulder M, Gandhi CD eds, New York, Marcel Dekker, Inc, 2003, pp. 387-393.
10. Romanelli P, Esposito E: The functional anatomy of neuropathic pain. Neurosurg Clin N Am 2004;15:257-268.
11. Gybels JM, Sweet WH: Neurosurgical treatment of persistent pain. Physiological and pathological mechanisms in human pain. Karger, Basel 1989.
12. Wang JF, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology 1979;50:149-151.
13. Slavin KV, Solko AM: Intrathecal narcotics: spinal and intraventricular. In: Handbook of stereotactic and functional neurosurgery. Schulder M, Gandhi CD eds, New York, Marcel Dekker, Inc, 2003, pp. 443-457.
14. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-978.
15. Meyerson BA: Neurosurgical approaches to pain treatment. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45:1108-1113.
16. Hekanson S: Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. Neurosurgery 1981;9:638-646.
17. Sweet WH, Wepsic JG: Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. J Neurosurg 1974;40:143-156.
18. Jannetta PJ: Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. J Neurosurg 1967;26:159-162.
19. Rangelov C, Romansky K, Bussarsky V, Marinov M: Microsurgical treatment of cranial rhizopathies. Bulg Neurosurg 2003;8(1):72-79.

## РЕЗИСТЕНТНА ПОСТ-ЗОСТЕРНА ИНТЕРКОСТАЛНА НЕВРАЛГИЯ - ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ

### РЕЗЮМЕ

#### РЕЗИСТЕНТНА ПОСТ-ЗОСТЕРНА ИНТЕРКОСТАЛНА НЕВРАЛГИЯ - ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ

Г. Максимов<sup>1</sup>, К. Максимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по Фармакология и Токсикология,  
Медицински Университет - София

<sup>2</sup>Военномедицинска Академия,  
МЦ "Невромед" - София

Херпес зостер се причинява от вируса Varicella zoster virus (VZV). Първичната инфекция с VZV предизвиква варицела. При варицела вирусът от лигавично-кожните нервни окончания се разпространява по аксоните до сензорните неврони на спиналните ганглии, където остава в латентно състояние. В по-късна възраст може да настъпи реактивация на вирусът с развитие на herpes zoster в дерматом на страната на реинфекцията. Пост-зостерната невралгия е често усложнение на херпес зостер-инфекцията, особено при възрастни. Болката, която е била мъчителна в острия стадий продължава след това месеци наред. Торакалните дерматомы се засягат най-често. Пост-зостерната невралгия трудно се поддава на лечение. Описва се случай на 68 годишна жена с клинична симптоматика на резистентна пост-зостерна невралгия, която е била лекувана успешно. Съобщават се нови данни относно механизмите на ноцицепцията.

**Ключови думи:** пост-зостерна интеркостална невралгия, ноцицепция, лечение.

### SUMMARY

#### INTRACTABLE POST-ZOSTER INTERCOSTAL NEURALGIA - THERAPEUTIC ASPECTS

G. Maximov<sup>1</sup>, K. Maximov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Toxicology,  
Medical University-Sofia

<sup>2</sup>Military Medical Academy,  
Medical Center "Neuromed" - Sofia

Herpes zoster is caused by Varicella-zoster virus (VZV). Primary infection with VZV causes Varicella. In Varicella the virus in mucocutaneous nerve endings travels up the axon to reach the sensory neurons in dorsal root ganglia where it becomes latent. Later reactivation of the virus can occur. The virus travels down the axon to cause herpes zoster in the dermatome at the site of the reactivation. During reactivation in sensory neurons there is paresthesia and severe pain. Post-zoster neuralgia is a common complication of zoster, especially in the elderly. The pain which can be severe early in the illness, continues for up to several months after the lesions have resolved. Thoracic dermatomes are most commonly affected. Post-zoster neuralgia is difficult to treat. A case report is given about a 68-years old woman with clinical manifestation of intractable post-zoster intercostal neuralgia which was treated successfully. New advances in understanding the mechanisms involved in nociception are reported.

**Key words:** post-zoster intercostal neuralgia, nociception, treatment.



**Въведение:**

Herpes zoster се причинява от Varicella zoster virus (VZV). Herpes zoster и Varicella, макар че се различават по своята клинична картина, имат едиг и същи причинител, а именно VZV.

Herpes zoster засяга хора, преболегували преди това от Varicella. В техният организъм вирусът се запазва в латентно състояние в нервните ганглии (най-често в спиналните ганглии) и при определени условия се реактивира. Касае се за ендогенна инфекция при която VZV се разпространява еферентно от сензорните неврони на нервните ганглии по периферните сетивни влакна до определени кожни зони. След преминаване на острия стадий често усложнение на херпес инфекцията е поява на постзостерна невралгия (ПЗН). Тя настъпва при 10-15% от случаите (24). ПЗН се дефинира като болка, която персистира повече от три месеца след остър herpes zoster (24, 25). Интеркосталната ПЗН се характеризира с постоянна мъчителна болка, която не се ограничава само в засегнатия преди това от везикулозния обрив дерматом. Зоната на болката често е по-обширна с обхващане и на съседни дерматоми. Може да настъпи внезапно пристъпно изостряне на болката. ("болкови атаки"), проявяващи се като "богежи", "пронизване" и др. Макар и краткотрайна (1-2 мин.) болката при тези атаки е жестока и непоносима. В засегнатите зони може да има гаже нетърпимост към докосване което в никакъв случай преди това не би причинило болка. Възможно е болките да продължат месеци наред (24,25). В повечето случаи ПЗН трудно се поддава на лечение. Един пример за това е представеният от нас случай на терапевтично-резистентна интеркостална невралгия.

**Клиничен случай:**

Болната М.Т.К. (амб. № 225 / 04. 09. 2006) на 68г., с тегло 73кг., е преболегувала от Varicella на 3 г.

възраст, а сегашното и заболяване започва през м. март 2005г. Диагностициран бил херпес зостер в гясната торакална област в дерматом Th 9. След като обрива преминал, болките и там продължили. Описва ги като много болезнено "парене", което на моменти се усилва. Болната го характеризира като "сграбчване", което продължава около минута, но е много мъчително. Не понася нищо да се докосва до болковата зона, която се разширила в сравнение с преди. Станала много "нервна", не можела да спи. Започнато е лечение с обичайните аналгетици (Aspirin, после Sedalgin Neo и Efferalgan ) без ефект. Към тях е прибавен Tramadol (Tramal retard 2 x 100mg/гн), но е спрял поради негодна поносимост. В последствие терапията и била променена. Започнато е лечение с Carbamazepine (Tegretol 2 x 200mg/гн.), като едновременно с него са прилагани и някои нестероидни противовъзпалителни средства - Diclofenac Duo 75mg/гн, последван от Meloxicam (Movalis) 15mg/гн. Поради липса на терапевтичен ефект комбинираното лечение с Carbamazepine и НСПВС е прекратено, включен е Gabapentin ( Neurontin 2 x 300mg.), но болката не се повлияла. Прилагани са и кортикостероиди - 5 апликации на Dexamethazon i.m.4 mg/гн.- без успех.

При прегледа на болната от соматичния статус се установиха кожни белези в гясно, свързани с херпесния обрив в дерматоми Th 9 и Th 10. Неврологичният статус не показва огнищна неврологична симптоматика.

След 18 месеца неуспешни опити за повлияване на болката започнахме лечение с Amantadin sulfate ( PK Merz 2 x 100mg/гн.) и Carbamazepine (Neurotop retard 3 x 300 mg/гн.). На контролния преглед след 1 месец пациентката съобщи, че за първи път болките са намалели. Към лечението се прибави Levetiracetam (Керпра 2 x 500 mg/гн.). В края на втория месец болките бяха слабо изразени, а след още един месец напълно липсваха.

**Обсъждане:**

Постзостерната невралгия е обичайно усложнение на herpes zoster. Торакалните гермати са преимуществено засегнати от херпеса, затова интеркосталната ПЗН е най-честа. ПЗН се среща предимно при възрастни хора. Описаната от нас болна, която е на 68 г., не прави изключение. Рискът за развитие на ПЗН нараства успоредно с възрастта: над 60г. той е 50%, а за възрастта от 70г. до 80г. - 70%. Освен възрастният фактор за появата на ПЗН допринасят още развитие на злокачествено заболяване, спадане на имунитета (СПИН, лечение с имуносупресивни медикаменти), локална травма и др.

Неуспехът от терапията с Carbamazepine при нашата пациентка се дължи на ниските дози и комбинирането му с неподходящ препарат. Същото се отнася и за Gabapentin. Tramadol е бил прекъснат поради негодна поносимост, предизвикана най-вероятно от комбинацията с други аналгетици.

Няма стандартна схема за лечение на ПЗН. Монотерапията често е неуспешна. Същото се отнася и до лечението с аналгетици, включително и опиоидни такива. С несигурен ефект са някои конвенционални аналгетици, като Tramadol и др. Нестероидните противовъзпалителни средства ( Indomethacin, Diclofenac, Ketoprofen, Naproxen, Aspirin, Meloxicam, Nimesolide, Aceclofenac и др.) имат слаб ефект или такъв въобще липсва. Кортикостероидната терапия не повлиява ПЗН. Добро аналгетично действие имат част от антиепилептичните медикаменти (Carbamazepine, Gabapentin, Phenytoin, Levetiracetam и др). Carbamazepine блокира волтажнo-зависимите натриеви и калциеви канали и стабилизира клетъчната мембрана на невроните. Според М. Власковска (1) мембраностабилизиращите агенти повлияват добре невропатният тип болка. Това подсказва, че при ПЗН към ноцицептивна болка се

намесва и невропатна болкова компонента. Потвърждение е и действието на Levetiracetam. Неговият механизъм на действие не е напълно изяснен, но се смята, че инхибира N-тип калциеви канали и модулира гамааминомаслените и глицинови рецептори (22, 29). В експерименти на животни бе установено, че Levetiracetam модулира невропатната болка (5). Болката при ПЗН е ноцицептивна (възпалителна хипералгезия), но благоприятният ефект на Levetiracetam потвърждава наличието на невропатни механизми и централна сензитизация при пост-зостерната невралгия. М.Власковска (1) изтъква, че съчетанието на ноцицептивни и невропатни механизми е една от основните причини за терапевтичен неуспех при упорити болки. Добрата поносимост на Levetiracetam и липсата на клинично-значими взаимодействия го правят удобен избор за комбинирано лечение. При трудно повлияващи се болки може да се приложи антипаркинсоновият препарат Amantadin sulfate, който освен анти-вирусната си активност е антагонист на глутаматните NMDA-рецептори и регулатор на калциевия инфлукс. Комбинирането на Carbamazepine и Amantadin sulfate в много случаи повлиява добре болката. Ежедневните мъчителни болки при ПЗН неизбежно се отразяват и на психическото състояние на болните. Това дава основание да се прилагат антидепресивни медикаменти от рода на трицикличните антидепресанти (Clomipramine, Desipramine и др.) или селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (Fluoxetine, Trazodone и др.). Може да се опитат и невролептици (Levomepromazin и др.). Уместно е медикаментозната терапия да се съчетае с физикална аналгезия, транскутанна електро-стимулация или други процедури. Опиоидните аналгетици (Morphine, Meperidine, Propoxyphene, Oxycodone, Pentazocine и др.) обикновено се избягват поради опасност от пристрастяване и

значителни странични ефекти. Нови възможности при трудно поддаващи се на лечение болки създават съвременни иновации за приложение на синтетичния опиоид Fentanyl под формата на локални пластири или назален спрей. В ход е разработка на нови аналгетици действащи върху определени зони на мозъка с висока плътност на рецепторите CB1, имащи отношение за модулиране на болката. Мозъчната кора има решаващо значение за болковото усещане: "Няма мозък - няма болка" (17). С помощта на позитронна емисионна томография (PET) бе установена специфичната за болка корова зона - предната част на *gyrus cinguli* (8, 17). Мозъкът модулира болката, като упражнява десцендентен анти-ноцицептивен контрол с помощта на ендогенни опиоиди, катехоламини и други невротрансмитери (17). В гръбначния мозък невротрансмисията става главно чрез екцитаторния медиатор глутамат и пептидергичният медиатор субстанция Р. Ноцицептивните импулси се провеждат по тънки миелинизирани А- влакна и немиелинизирани С влакна.

В последните десетина години вниманието на изследователите е насочено към йонните канали и ролята на невротрофичните фактори за ноцицепцията (9, 17). Установено бе, че не само натриевите, но и калиевите канали, модулирани от простагландините участват във възпалителната медиаторна сензитизация (21). Модулацията на tetrodotoxin - резистентните натриеви канали ( SNS или PN3) има голямо значение за първичната аферентна ноцицептивна сензитизация, индуцирана от различни възпалителни хипералгезични медиатори, като например prostaglandin E<sub>2</sub> (3, 11). Много възпалителни трансмитери като prostaglandin E<sub>2</sub>, prostacyclin, serotonin, adenosin и др. са медицирани чрез цикличната AMP - система (с AMP) (10, 14). Лигандни ATP - йонни канали P2X също играят важна

роля за ноцицепцията (6). Установено бе, че нивата на ATP са значително повишени във възпалителните участъци поради което се смята, че тези канали значително допринасят за възпалителната болка (17). Активирането на ATP P2X - рецепторите от възпалителния процес предизвиква ексцесивно освобождаване на глутамат от сензорните невронални синапси (12) и активиране на глутаматергичните NMDA-рецептори. Тези рецептори са йонотропни и са свързани с регулацията на калциевия инфлукс в неврона. В покой калциевите канали са блокирани от магнезиеви йони. Свърхактивирането им от глутамата води до отпадане на физиологичната блокада на магнезиевите йони, до масивен калциев инфлукс в сензорните неврони, централна сензитизация и хипералгезия. Субстанция Р играе много важна роля в трансмисията на ноцицептивната информация (17). Повишеното й отделяне при възпалителен процес е свързано повече с хроничната, отколкото с острата болка (2, 20). Vanilloid (capsaicin) -йонните канали, активирани от екцитотоксина capsaicin също участват в ноцицепцията (17). Известен е ефектът на capsaicin при трудно поддаващи се на лечение хронични болкови състояния (23). Ролята на невротрофичните фактори за ноцицепцията е значителна. Те са важни за морфологията и функционирането на тънките миелинизирани А влакна и немиелинизирани С ноцицептивни влакна (17). Особено важна е ролята на нервно-растежния фактор (nerve growth factor - NGF). При възпаление неговото ниво е повишено (19, 27). Прилагането на NGF при пълхове предизвиква хипералгезия (18), а при хора - продължителна мускулна болка (9). Смята се, че усилението на болков отговор медициран от NGF се дължи на неговото активиращо действие за отделяне на хистамин и серотонин (18), както и за повишаване нивото на неврпептидите в сензорните неврони (15).

Повишените количества NGF в експерименти на животни предизвикват кожна хиперинервация с немиелинизирани C влакна, нарастване броя на A влакната и свърх чувствителни ноцицептори (26). Антагонисти на NGF намаляват експериментално предизвиканата болка (27). Хормоните имат голямо значение за болковото усещане, както и полът (17). Експериментите на животни са показали, че женският пол е по-чувствителен към болка и че това е свързано с половите стероидни хормони (16). При мъжкия пол има по-голяма морфин - индуцирана антиноцицепция и по-слаба чувствителност към болка, което е регулирано от стероидните полови хормони (7). Затова ПХН при жените протича по-тежко и по-трудно се поддава на лечение, както потвърждава това нашият случай.

Дозите на медикаментите за лечение на ПЗН при възрастни болни е необходимо да бъдат съобразени с коморбидността при тях и с факта, че техните чернодробни и бъбречни функции са повече или по-малко възрастово променени.

**Заклучение:**

При лечението на пост-зостерната интеркостална невралгия могат да се използват комбинации от различни медикаменти с обезболяващо и невромодулиращо действие. Ефектът от лечението зависи от възрастта на болния, своевременното започване на терапията и правилното комбиниране на медикаментите, което е въпрос на индивидуална преценка от страна на лекуващия лекар.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Константин Максимов, д.м.  
 Военномедицинска Академия  
 Медицински Център "Невромед",  
 Бул. Г. Софийски №1, София, България  
 тел. 922-56-44

**Address for correspondence:**

D-r Konstantin Maximov, Ph. D.  
 Military Medical Academy  
 Medical Center "Neuromed", Sofia  
 1, G. Sofiisky Blvd., Sofia, Bulgaria  
 Tel. 922-56-44

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Власковска М. Фармако-биохимични принципи в терапията на болката, В "Болката - патогенеза и лечение" под ред. на П. Шомеков, София, Лудер прес, 1998, 47-59.
2. Abbadie C., Trafton J., Liu H.T., Mantyh P.W., Basbaum A.I. Inflammation increases the distribution of dorsal horn neurons that internalize the neurokinin-1 receptor in response to noxious and non-noxious stimulation. J.Neurosci. 1997, 17, 8049-8060.
3. Akopian A.N., Sivilotti L., Wood J. N. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature 1996, 379,257-262.
4. Allen B.J., Rodgers S.D., Ghilardi J.R., Menning P.M., Kuskowski M.A., Basbaum A.I., Simone D.A.,Mantyh P.W. Noxious cutaneous thermal stimuli induce a graded release of endogenous substance P in the spinal cord: imaging peptide action in vivo. J. Neurosci 1997, 17, 5921-5927.
5. Ardid D., Lamberty Y., Alloui A., et al. Levetiracetam (Keppra), a new antiepileptic drug, is effective in neuropathic but not acute pain models in rats. Neurology, 2001, 56, 350.
6. Chen C.C., Akopian A.N., Sivilotti L., Colquhoun D., Burnstock G., Wood J.N., A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. Nature 1995, 377, 428-431.
7. Cicero T. J., Nock B., Meyer E.R. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine. J.Pharmacol. Exp. Ther 1996, 279,767-773.
8. Craig A.D. Bushnell M.C. Zhang E.T., Blomqvist A. A. thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. Nature, 1994, 372, 770-773.
9. Dyck P.J., Peroutka S., Rask C., Burton E., Baker M.K., Lehman K.A., Gillen D.A., Hokanson J.L., O'Brien P.C., Intradermal recombinant human nerve growth factor induces pressure allodynia and lowered heat-pain threshold in humans. Neurology, 1997, 48, 501-505.

10. England S., Bevan S., Docherty R.J., PGE<sub>2</sub> modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurons via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J. Physiol (Lond)*, 1996, 495, 429-440.
11. Gold M. S., Reihling D.B., Shuster M.J., Levine J.D., Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na current in nociceptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 1108-1112.
12. Gu J.G.G., Mac Dermott A.B. (1997). Activation of ATP P<sub>2H</sub> receptors elicits glutamate release from sensory neuron synapses. *Nature*, 1997, 389, 749-753.
13. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia*, 2001; 42 36-39.
14. Hingtgen CM., Waite K.J., Vasko M.R. Prostaglandins facilitate peptide release from rat sensory neurons by activating the adenosine 3',5'-cyclic monophosphate transduction cascade. *J. Neurosci.*, 1995, 15, 5411-5419.
15. Ji.R.R., Zhang Q., Pettersson R.F., Hokfelt T. aFGF, bFGF and NGF differentially regulate neuropeptide expression in dorsal root ganglia after axotomy and induce autotomy. *Regul. Pept.*, 1996, 66, 179-189.
16. Lautenbacher S., Rollman G.B. Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*, 1993, 53, 255-264.
17. Levin J.D. New directions in pain research: molecules to maladies. *Neuron*, 1998, 20, 649-654.
18. Lewin G.R., Rueff A., Mendell L.M. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. *Eur. J. Neurosci.*, 1994, 6, 1903-1912.
19. Ma Q P., Woolf, C.F. The progressive tactile hyperaesthesia induced by peripheral inflammation is nerve growth factor dependent. *Neuroreport.*, 1997, 8, 807-810.
20. Mantyh P.W., Rogers S.D., Honore P., Allen B.J., Ghilardi J.R., Li J., Daughters R.S., Lappi D. A., Wiley R.G., and Simone D. A. Inhibition of hyperalgesia by ablation of lamina I spinal neurons expressing the substance P receptor. *Science.*, 1997, 278, 275-270.
21. Nicol G.D., Vasko M.R., Evans A.R. Prostaglandins suppress an outward potassium current in embryonic rat sensory neurons. *J. Neurophysiol.*, 1997, 77, 167-176.
22. Rigo J.M., Hans G., Nguyen L. et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 136, 659-672.
23. Robins W.R., Staats P.S., Levine J. D., Fields H.L., Allen R.W., Campbell J.N., Pappagallo M. Treatment of intractable pain with dose capsacin: preliminary report. *Anesth. Analg.*, 1998, 86, 579-583.
24. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia, and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*, 1996, 119, 347-354.
25. Rowbotham MC., Peterson KL. Zoster-associated pain and neural dysfunction. *Pain*, 2001, 93, 1-5.
26. Stucky C.L., Koltzenburg M. The low-affinity neurotrophin receptor p75 regulates the function but not the selective survival of specific subpopulation of sensory neurons. *J. Neurosci.*, 1997, 17, 4398-4405.
27. Woolf C. J., Safieh-Garabedian B., Ma Q.P., Crilly P., Winter J. Nerve growth factor contributes to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity. *Neuroscience*, 1994, 62, 327-331.
28. Yu S..S., Lefkowitz R..J., Hausdorff W..P. Beta-adrenergic receptor sequestration. A potential mechanism of receptor resensitization. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 337-341.
29. Zona C., Nespodziany I., Marchetti C. et al. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> and T-type, Ca<sup>2+</sup>-currents. *Seizure*, 2001, 10. 279-286.